

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология) Панченковой Людмилы Александровны на автореферат диссертационной работы Пономаревой Любовь Андреевны на тему «Значение ферроптоза в развитии сердечно–сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы Пономаревой Л.А. «Значение ферроптоза в развитии сердечно–сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» определяется тяжестью течения и наблюдаемым в последнее время ростом заболеваемости хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, ассоциированной с высоко агрессивными штаммами бактерий, среди которых преобладает *Pseudomonas aeruginosa*, обладающая резистентностью к известным антибиотикам и вызывающая тяжелое легочное повреждение. Механизмы вирулентности *Pseudomonas aeruginosa*, остаются мало изученными, и, в особенности те, что затрагивают адаптационную стратегию бактерий, направленную на повреждение эпителия и создание устойчивой основы из поврежденного участка слизистой бронха с продолжающей функционировать эпителиальной выстилкой, способной длительно обеспечивать персистенцию бактериальных агентов. В результате изучения микробиологических особенностей синегнойной палочки было установлено, что данный возбудитель отличается способностью вызывать особый вид клеточной смерти, называемый ферроптозом, когда повреждаются митохондрии, активируется перекисное окисление липидов, тогда как ядро эпителиоцита

остается некоторое время интактным, что приводит к трансформации эпителия в клетку акцептор для бактерии с потерей остальных защитных функций.

Установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью присоединение пневмонии увеличивает риск неблагоприятного прогноза за счет сердечно-сосудистых событий вследствие активации медиаторов системного воспалительного ответа. С другой стороны, вклад реакций, участвующих в бактериально–эпителиальных взаимоотношениях местно в слизистой оболочке бронха в развитие сердечно-сосудистых осложнений при хронической сердечной недостаточности и пневмонии, изучен крайне мало и, главным образом касается выброса субстанций инициального повреждения (интерлейкины 1,6, фактор некроза опухолей – альфа и др.). Имеются единичные работы по изучению ферроптоза в кардиомиоцитах при инфаркте миокарда, а также эпителия дыхательных путей при муковисцидозе. Участие ферроптоза клеток эпителия легких в развитии сердечно–сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*, ранее не изучалась.

Новизна работы заключается в определении с использованием современных методов молекулярной визуализации основных участников событий бактериального повреждения эпителия бронха – глутатионпероксидазы 4, липоксигеназы, индукторов и ингибиторов ферроптоза. Кроме общепринятых клинико-лабораторных и диагностических методов, позволяющих определить тяжесть пневмонии и риск сердечно-сосудистых осложнений в разных группах больных, разделенных в зависимости от наличия синегнойной палочки, были задействованы в условиях эксперимента культура клеток эпителия человека, супернатант синегнойной палочки, различные типы макрофагов, оксид азота. Использование культуры клеток эпителия человека остается неоспоримым преимуществом дизайна данного исследования, так как были исключены

возможные факторы, влияющие извне на процесс ферроптоза (например, гендерные различия, лекарственные воздействия, ингаляционные токсины и т.д.), а применение супернатанта *Pseudomonas aeruginosa* воспроизвело в реальном времени ферроптотические события, происходящие *in situ* при формировании бактериальной пленки.

В работе впервые определены ферроптотические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных пациентов при сочетании хронической сердечной недостаточности и пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, установлена роль оксида азота не только как вазодилататора, но и антиферроптотической молекулы, обеспечивающей защиту органов – мишеней при бактериальной инфекции.

Результаты диссертационной работы Пономаревой Л.А. имеют высокую значимость с теоретической позиции, так как модифицируют представление о патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией как о состоянии, связанном с ферроптоз-индуцированной дисфункцией эпителия легких под воздействием инфекционного агента. С практической точки зрения на основании полученных данных автор доказала необходимость использования фармакологических и нелекарственных способов лечения пневмоний, направленных на ингибирование ферроптоза.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования, являются логическим следствием представленных результатов.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, написан в традиционном стиле и отражает основные результаты, проведенного исследования, содержит достаточное количество таблиц и иллюстративного материала.

Публикации по теме диссертации включают 6 статей в высокорейтинговых изданиях, состоящих в требуемом перечне ВАК, 5

тезисов в материалах международных и отечественных конгрессов, а также 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Таким образом, диссертационная работа Пономаревой Любовь Андреевны соответствует полностью требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Пономарева Любовь Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.20. Кардиология.

Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),  
профессор кафедры госпитальной терапии №1,  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России

Л.А. Панченкова  
23.12.2024г.

Подпись д.м.н., профессора Панченковой Л.А. заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России,  
заслуженный врач РФ,  
д.м.н., профессор



Ю.А. Васюк