**И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

**ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИ**

**Д 14.23.691 диссертациялык кеңеши**

Кол жазма катары

**УДК [616-092.4: 578.834.1] (23.01/.03) (043.3)**

**АЛЫМКУЛОВ АРГЕН ТУРГУНОВИЧ**

**ТӨМӨН, ОРТО ЖАНА ЖОГОРКУ БИЙИКТИК ШАРТТАРДАГЫ COVID -19 МЕНЕН ООРУГАНДАРДЫН КЛИНИКАЛЫК, ЛАБОРАТОРИЯЛЫК ЖАНА ИММУНОЛОГИЯЛЫК МҮНӨЗДӨРҮ**

14.03.03 – патологиялык физиология

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук

даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

**авторефераты**

Бишкек – 2024

Иш Эл аралык жогорку медициналык мектебинин илимий-аналитикалык бөлүмүндө жүргүзүлдү.

|  |  |
| --- | --- |
| **Илимий жетекчиси:** | **Узаков Орозали Жаанбаевич** медицина илимдеринин доктору, профессор,Эл аралык жогорку медициналык мектебинин илим, мамлекеттик тил жана тил саясаты боюнча проректору |
| **Расмий оппоненттери:** |  |
| **Жетектөөчү (каршылаш) уюм:**  |

Диссертацияны коргоо 2024-жылдын \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ саат \_\_\_\_\_ медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, жана Ош мамлекеттик университетине караштуу Д 14.23.691 диссертациялык кеңештин отурумунда өткɵрүлөт, дареги: 720020, Бишкек шаары, И. К. Ахунбаев көчөсү, 92, конференц-залы. Диссертацияны коргоо боюнча видеоконференциянын шилтемеси: <https://vc.vak.kg/b/032-clg-rrw-xgy>

Диссертациялык иш менен И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көчөсү, 92) жана Ош мамлекеттик университетинин (723500, Ош ш., Ленин көчөсү, 331) китепканаларынан жана http://www.vak.kg. сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2024-жылдын «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ жөнөтүлгөн.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,

медицина илимдеринин кандидаты, доцент А. Б. Сайдылдаева

**ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ**

**Диссертациянын темасынын актуалдуулугу.**  Ухань шаарында (2019-жылдын декабрь айы) биринчи учур катталганынан тартып пандемия жарыяланганга чейин (2020-жылдын 30-январы) эки айдан азыраак убакыт өттү [Huang et al., 2020; Mahase, 2020]. Кыска мөөнөттө COVID-19 глобалдык саламаттык сактоо көйгөйүнө айланды [Chakraborty & Maity, 2020].

Вирус бир чынжырлуу РНКны (ssRNA+) камтыйт, ал эми анын белоктору (S, E, M, N) инфекциянын таралышында негизги ролду ойнойт. S-белогу вируска клеткаларга ACE2 рецептору аркылуу кирүүгө жардам берип, SARS-CoV-2нин таралуу жөндөмдүүлүгүн SARS-CoVго салыштырмалуу 10–20 эсе жогорулатат [Hoffmann et al., 2020]. ACE2 рецептору ичеги эпителийинин эндотелий клеткаларында да экспрессияланып, вирустун организмге кирүү жолдорун кеңейтет [Li et al., 2020].

Пандемия учурунда дүйнө жүзү боюнча 648 миллиондон ашуун адам COVID-19 инфекциясын жуктуруп, 6.6 миллион өлүм катталган [UN News, 2021]. Кыргыз Республикасында 200 993 учур катталып, 2991 адам каза болгон (өлүм көрсөткүчү – 1.48%) [Akipress, 2021]. Бишкекте 95 281 учур катталган, ал эми Нарын облусунда өлүм көрсөткүчү эң жогору (2.05%), Ошто эң төмөн (0.87%) болгон.

COVID-19дун таралышы жана өлүм көрсөткүчү атмосфералык басым менен тескери корреляцияга ээ [Krivosheev & Stolyarov, 2021], бирок тоолуу аймактарда төмөнкү атмосфералык басым жана жогорку ультрафиолет нурунун таасиринен улам вирустун жайылышы тезирээк жүргөнү белгиленген [Leung et al., 2020]. COVID-19дун тоолуу шарттардагы патогенез механизмдери терең изилдөөнү талап кылат. Тоо шарттарындагы уникалдуу социалдык жана табигый факторлор адам организминдеги бардык функционалдык системаларга жогорку талаптарды коёт (Цыган В.Н., 1994). Ошондуктан, 2500 метрден жогору бийиктиктеги аймактарда медициналык камсыздоо үчүн алдын ала даярдык көрүүнүн зарылдыгы келип чыгат (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1981; Айдаралиев А.А. ж.б., 1988).

**Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүп жаткан негизги илимий-изилдөө иштери менен байланышы.** Бул диссертациялык иш демилгеленген мүнөздө жүргүзүлгөн.

**Изилдөөнүн максаты.** Төмөн, орто жана бийик тоолуу шарттарда COVID -19 менен ооругандардын эпидемиологиялык өзгөчөлүктөрүн, клиникалык жана лабораториялык жүрүшүн, патогенетикалык, иммунологиялык өнүгүү механизмдерин, терапиялык мамиленин өзгөчөлүктөрүн жана психикалык реакциясын аныктоо .

**Изилдөөнүн максаттары:**

1. Изилдөө топторундагы сезгенүү процесстеринин эпидемиологиялык, клиникалык көрүнүштөрүн, лабораториялык өзгөрүүлөрүн жана өзгөчөлүктөрүн изилдөө.
2. Изилденген топтордогу цитокиндердин активдүүлүгүнүн өзгөрүү өзгөчөлүктөрүн аныктоо.
3. Изилденген аймактарда COVID -19 учурунда кошумча инициациянын жана патофизиологиялык реакциялардын механизми катары липиддердин пероксидациясынын активдүүлүк деңгээлин аныктоо.
4. Гипоксиялык гипоксиянын шарттарында аныкталган өзгөрүүлөр менен бирге COVID – 19 учурунда негизги патофизиологиялык реакциялардын байланышын изилдөө.

**Алынган жыйынтыктардын илимий жаңылыгы:**

1. Климаттык-географиялык аймак боюнча Кыргыз Республикасында COVID-19нун эпидемиологиялык көрсөткүчтөрүн биринчилерден болуп изилдөө. Биз бийик тоолуу фактор COVID-19нын таралуу ылдамдыгына жана масштабына оң таасирин тийгизерин аныктадык (коркунучтун мүмкүнчүлүк катышы 0,15-3,38; салыштырмалуу коркунуч 0,17-3,19; атрибутивдүү коркунуч -0,069-0,057) жана ошол эле учурда COVID-19дан өлүмдү күчөтүүчү фактордун ролун ойнойт (коркунучтун мүмкүнчүлүк катышы 0,87-1,2; салыштырмалуу коркунуч 0,8-1,17; атрибутивдүү коркунуч -0,003-0,003). Бул параметрлер изилдөө топторунун ортосундагы когорт аналитикада пайда болот.

2. Бийик тоолуу шарттарда COVID-19 клиникалык көрүнүшүнүн өзгөчөлүктөрү аныкталды. Ошентип, биринчилик сезгенүүнүн натыйжасында (жөтөл, интоксикация жана башка белгилер) пайда болгон симптомдор башкаларга салыштырмалуу бийик тоолуу аймакта көбүрөөк кездешкен. COVID-19 менен шартталган гипоксиялык абалдын көрүнүшү (дем алуу, цианоз, каныккандыктын төмөндөшү ж . Изилденген топтордо жүрөк-кан тамыр системасынын абалы жогорку кан басымын жана жүрөктүн кагышынын көрсөткүчтөрүн төмөндөттү. Кан басымы сыяктуу кан басымынын компоненттери эң чоң айырмачылыкты жана бийик тоолуу аймактагы топтун жай турукташуу тенденциясын көрсөттү. SBP жана DBP изилденип жаткан аймак үчүн мүнөздүү маанилерде калды.

3. Сезгенүүнүн патогенетикалык механизмдеринин өзгөчөлүгү ачылды. Ошентип, биринчи жолу липиддердин кычкылдануу продуктуларынын деңгээли коронавирус инфекциясын алып жүрүүчү бийик тоолуу шарттарда жашаган адамдарда аныкталган. Цитокиндердин абалынын параметрлери аныкталды, бул оорунун оордугун аныктоого мүмкүндүк берет. Ангиотензин системасын ишке ашыруунун алкагында гипоксиялык гипоксиянын шартында сезгенүүнүн өнүгүшү үчүн патогенетикалык концепциялар иштелип чыккан. Жалпы кан анализинин негизги көрсөткүчтөрүнө салыштырмалуу цитокиндердин (про- жана сезгенүүгө каршы) деңгээлинин корреляциялык анализи жүргүзүлгөн.

4. Кандын уюшунун көрсөткүчтөрү боюнча оорунун жүрүшүнүн өзгөчөлүктөрү аныкталды. Бийик тоолуу шарттарда коагуляциялык каскаддын

жогорку активдүүлүгү аныкталган. Тромбоциттер, APTT, D-димер жана PTT төмөндөшү менен когорта жогорулатуу . Ангиотензин системасынын жөнгө салуучу жана каршы жөнгө салуучу механизмдеринин дисбаланс аркылуу жогорудагы өзгөрүүлөрдүн көрүнүшү үчүн патофизиологиялык концепция иштелип чыккан. Тромбоцит Мас рецепторлорунун активдешүү процессинде АКФ2 жетишсиздигинин ролу теориялык жактан негизделген, анын жетишсиздиги тромбоциттердин агрегациялануу жөндөмдүүлүгүн жогорулатат. 1 типтеги ангиотензин рецепторлорун стимулдаштыруу бул клиникалык жана лабораториялык өзгөчөлүктөрдүн пайда болушунун фон фактору катары аныкталган.

5. Бийик тоолуу шарттарда COVID-19 учурунда электролит метаболизминин өзгөчөлүктөрү аныкталган. Изилдөөдө когорттук айырмачылыктардын пайда болуу механизминин концепциясы иштелип чыккан. Натрий менен калийдин ортосундагы дисбаланстын өнүгүшүндө АКФ2 жетишсиздигинин ролу теориялык жактан далилденген.

6. Психикалык ден соолуктун тынчсыздануу реактивдүүлүгүнүн көрсөткүчтөрү жана изилденгендери аныкталган. Соматикалык ден соолукту чагылдыруу менен реактивдүү тынчсызданууну жана психикалык ден соолуктун начарлашын өнүктүрүү үчүн кошумча механизмдердин концепциясы иштелип чыккан.

**Алынган жыйынтыктардын практикалык мааниси:**

1. Бийик тоолордо COVID-19нун жүрүшүнүн аныкталган клиникалык жана лабораториялык өзгөчөлүктөрү негизги көрсөткүчтөр протоколдук маанилерден четтегенде ооруларды аныктоого мүмкүндүк берет, бул бийик тоолуу райондордо медициналык жардам көрсөтүүнү жакшыртууга өбөлгө түзөт.

2. Сезгенүү реакциясын өнүктүрүүдө иштелип чыккан концепция клиникалык курстун оордугун болжолдоого жана бийик тоолуу климаттык шарттарда терапиялык кийлигишүүнүн учурун аныктоого мүмкүндүк берет.

3. Электролиттик метаболизмди жөнгө салуу боюнча иштелип чыккан концепция бийик тоолуу климаттык шарттарда индивиддердин негизги жана коштолгон ооруларына терапиялык ыкмаларды коррекциялоого мүмкүндүк берет.

4. Кандын уюшун активдештирүү боюнча иштелип чыккан концепция бийик тоолуу гипоксиянын шарттарында COVID-19нун оордугун болжолдоого мүмкүндүк берет.

5. Психикалык ден соолуктун деңгээлинде кийин коррекциялоо менен жалпы психоэмоционалдык фонду баалоого мүмкүндүк берет.

Диссертациянын материалдары Эл аралык жогорку медицина мектебинин негизги дисциплиналар кафедрасынын окуу программасына киргизилген (жогорку 18-март, 2024-ж. киргизүү актысы).

**Алынган жыйынтыктардын экономикалык мааниси.** Алынган натыйжаларды практикалык саламаттыкты сактоого киргизүү бийик тоолордо COVID-19нун оордугун өз убагында аныктоонун эсебинен медициналык жана экономикалык эффект берет, бул тоолуу климатта COVID-19нун татаалданышын же күчөшүн алдын алууга мүмкүндүк берет.

**Диссертациянын коргоого чыгарылган негизги жоболору:**

1. Бийик тоолуу шарттарда COVID-19 көрүнүшүнүн клиникалык жана лабораториялык параметрлери дем алуу, жүрөк-кан тамыр, иммундук жана нерв системаларынан бир катар өзгөчөлүктөргө ээ. Эң мүнөздүү белгилер кан басымынын өзгөрүшү, цианоздун көрүнүштөрү, дем алуусу, каныккандыктын азайышы, электролиттердин деңгээлинин өзгөрүшү жана бийик тоолуу шарттарда сезгенүү процессинин жүрүшү болгон.

2. Сезгенүү процессинин жүрүшүнүн өзгөчөлүктөрү ангиотензин системасынын жөнгө салуучу жана каршы жөнгө салуучу механизмдеринин дисбалансынан көз каранды. Жогоруда айтылгандарды ишке ашыруунун негизги жолу 1-типтеги ангиотерзинин рецепторлорун активдештирүү аркылуу жатат, алар кийинчерээк: а) цитокиндердин синтезин активдештирет; б) пневмоциттердин реактивдүүлүгүн жогорулатат; в) лимфоциттердин пролиферациясын стимулдайт, андан кийин сезгенүүгө тартылат; г) фосфолипаза С каскадын ишке киргизүү аркылуу липиддердин пероксиддик продуктуларын өндүрүүнү стимулдайт.

3. Коагуляция системасынын активдүүлүгүнүн көрүнүшүнүн өзгөчөлүктөрү бийик тоолуу аймактан изилденген субъекттерде АКФ2 жетишсиздигинен көз каранды. 2 тибиндеги ангиотензин-конвертациялоочу жетишсиздиги жана SARS-CoV-2 стимуляциясы, IL-6 өндүрүшү төмөнкүлөргө алып келет: а) кан тамыр эндотелийинин түз бузулушуна; б) кан көлөмүнүн жана кан басымынын жогорулашы менен коштолгон альдестерон концентрациясынын жогорулашы; в) тамырлардын каршылыгынын жогорулашы менен жылмакай булчуңдардын пролиферативдик функциясынын өсүшү; г) Мас рецептордук жолу аркылуу антиагрегат эффектинин төмөндөшү.

4. Бийик тоолуу аймактан келген пациенттерде COVID-19 оорусунун мезгилиндеги изоляцияланган электролит дисбаланс 2 тибиндеги ангиотензин-конвертациялоочу жетишсиздиги менен ангиотензин системасынын балансы ангиотензин IIнин таасирин жогорулатуу багытында жана контррегуляциянын жетишсиздиги менен байланышкан. АКФ2 тарабынан. Ангиотензин системасынын дисбаланс 1 типтеги ангиотензин рецепторлорунун активдешүүсүн шарттайт, ал кийин альдостерондун өндүрүшүн стимулдайт. Альдостерон натрийди реабсорбциялайт жана бөйрөк түтүкчөлөрүндө калийди бөлүп чыгарат, бул электролиттин деңгээлинде чагылдырылган өзгөрүүлөрдү пайда кылат.

5. Психикалык абалынын өзгөрүүсү эки ача. Ошентип, триггер маалымат агымынын массивдери болуп саналат, бирок психикалык бузулууларды козгоо үчүн шарттар ангиотензин системасына тийгизген таасири менен байланышкан COVID-19 патогенезинин өзгөчөлүктөрү менен түзүлөт.

**Изденүүчүнүн жеке салымы.** Иштин жүрүшүндө автор перспективдүү изилдөө үчүн жеке карталарды иштеп чыккан, изилдөөнү уюштурган, динамикалык клиникалык жана лабораториялык изилдөөлөр үчүн материал чогулткан, липиддердин пероксиддик продуктуларынын деңгээлин өлчөгөн, материалды өз алдынча статистикалык иштетүүнү, анын ичинде эсептөөлөрдү жүргүзгөн. маанилүүлүгү жана башка ишенимдүүлүк көрсөткүчтөрү.

**Диссертациянын жыйынтыктарын апробациялоо.** Диссертациялык изилдөөнүн негизги жыйынтыктары КМШга мүчө мамлекеттердин окумуштууларынын III форумунда – 2021 (Минск, 2021); “Медицина илими жана билим берүү тармагындагы инновациялар” эл аралык илимий конференциясында (Ош, 2022); Эл аралык жогорку медицина мектебинин 20 жылдыгына арналган “Медицина илими жана билим берүү тармагындагы инновациялар” VI жылдык илимий-практикалык конференциясы Бишкек, 2023).

**Публикациялык иштерде диссертациянын жыйынтыктарын толук чагылдыруу.** Диссертациянын темасы боюнча 9 басылма эмгек жарыяланган. Алардын ичинен: 1 иш — Кыргыз Республикасынын Улуттук аттестациялык комиссиясы (НАК ПКР) сунуштаган басылмаларда; 5 иш — РИНЦ (Россиянын илимий цитаталоо индекси) системасында индекстелген чет өлкөлүк басылмаларда; 1 иш — Scopus базасында индекстелген чет өлкөлүк басылмаларда; 1 патент — пайдалуу моделге Кыргыз Патенти тарабынан берилген; 1 автордук күбөлүк — Кыргыз Патенти тарабынан берилген.

**Диссертациянын түзүмү жана көлөмү.** Диссертациялык иш төмөнкү бөлүктөрдөн турат: киришүү, адабияттарга сереп, изилдөө материалдары жана ыкмалары боюнча бөлүм, 3 негизги бөлүм жана өздүк изилдөөлөрдүн 2 кичи бөлүмү, изилдөө жыйынтыктарын талкуулоо, тыянактар, практикалык сунуштамалар, адабияттардын көрсөткүчү. Иш жалпы 133 беттен турат жана компьютердик терүү ыкмасы менен орус тилинде даярдалган. Диссертацияда 19 таблица жана 33 сүрөт колдонулган. Адабияттардын көрсөткүчү 220 булакты камтыйт.

**ИШТИН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ**

**Киришүү** изилдөө темасынын актуалдуулугун негиздейт, максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, алынган натыйжалардын практикалык мааниси жана коргоого берилген диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлөт.

**1-бап.** **«Эпидемиология, клиникалык патогенез, иммунопатология, сезгенүүнү кармап туруучу кошумча факторлор**, **COVID-19 диагностикасы, дарылоо жөнүндө заманбап идеялар (адабий сереп)»**. Адабияттарды карап чыгуунун натыйжалары өнөкөт гипоксиянын

CoVid-19дагы иммундук жоопту күчөтүүгө же тескерисинче алсыратууга потенциалдуу таасирин, ошондой эле сезгенүү реакцияларынын жана тромбдун пайда болуу формаларынын мүмкүн болуучу өзгөрүүлөрүн көрсөтөт. Бул механизмдерди түшүнүү бийик тоолуу аймактарда ылайыкташтырылган терапиялык стратегияларды жана алдын алуу иш-чараларын иштеп чыгуунун ачкычы болуп саналат. Адабий булактардын акыркы анализи диссертациялык иштин тандалып алынган багытынын актуалдуулугун максаттуу негиздеп, изилдөөнүн максаттарын тактоого мүмкүндүк берди.

**2-бап. Методология жана изилдөө методдору**

**Изилдөөнүн объектиси.** Изилдөөнүн объектиси катары SARS-CoV-2 вирусунан улам келип чыккан коронавирус инфекциясы лабораториялык жактан тастыкталган 600 бейтап каралды.

**Изилдөөнүн предмети.** Изилдөөнүн предмети COVID-19 менен ооруган бейтаптардын клиникалык көрсөткүчтөрү, ар кайсы климаттык региондордогу жалпы жана биохимиялык лабораториялык анализдер, коагуляциялык жана оксиданттык системалардын абалы, интерлейкиндердин статустары, терапиянын натыйжалуулугу жана бейтаптарды реабилитациялоонун өзгөчөлүктөрү болду.

**2.1. Изилденген бейтаптардын жалпы мүнөздөмөсү.** Изилдөө 2020-жылдын март айынан 2021-жылдын декабрь айына чейин Кыргызстандын үч климаттык зонасындагы клиникалык базаларда жүргүзүлгөн. Низкогорье Бишкек шаары менен, орточогорье Каракол шаары менен, ал эми жогорку тоолуу аймак Нарын шаары жана Ат-Башы району менен көрсөтүлгөн. Изилдөөгө COVID-19 диагнозу тастыкталган, 18ден 55 жашка чейинки 600 бейтап киргизилген. Бардык бейтаптар оорунун оордук даражасына жараша үч топко бөлүнгөн (жеңил, орточо жана оор), жана ар бир климаттык региондо 200дөн бейтап байкоого алынган.

**Киргизүү критерийлери.** Киргизүү критерийлери 18ден 55 жашка чейинки курактагы, COVID-19 диагнозу лабораториялык жактан тастыкталган, изилденүүчү климаттык зоналардын биринде туруктуу жашаган жана изилдөөгө катышууга ыктыярдуу макулдук берген бейтаптарды камтыган.

**Чыгарып салуу критерийлери.** Изилдөөгө онкологиялык оорулары бар, жүктүү жана эмчек эмизген аялдар, иммундук жана автоиммундук оорулары бар, туруктуу гепатиттери бар, ошондой эле 75 жаштан жогору курактагы бейтаптар киргизилген эмес.

**Методдор.** Изилдөө эки этапта жүргүзүлгөн. Биринчи этап пандемия мезгилинде жүргүзүлүп, бейтаптарды стационарлардын "кызыл зоналарында" байкоону камтыган. Экинчи этапта, бейтаптар чыгарылгандан бир жыл өткөндөн кийин, алардын реабилитациялык натыйжаларын баалоо үчүн кайра текшерүү өткөрүлгөн.

**2.2. Клиникалык изилдөөлөр.** Клиникалык изилдөөлөр Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин убактылуу методикалык көрсөтмөлөрүнүн негизинде жүргүзүлгөн. Оорунун оордук даражасы дене табы, дем алуу ылдамдыгы, кычкылтектин сатурациясы жана КТ же рентгенография аркылуу аныкталган өпкө ткандарынын жабыркаган көлөмү боюнча бааланган. Мындан сырткары, бейтаптардын жөтөл, алсыздык, дем кысылуу сыяктуу даттануулары, ошондой эле С-реактивдүү белоктун деңгээли жана гемодинамикалык көрсөткүчтөр эске алынган.

**Терапиялык изилдөөлөр.** Дарылоо ыкмаларына антипиретиктер, антибиотиктер, глюкокортикостероиддер жана кычкылтек терапиясы колдонулган. Дарылоонун натыйжалуулугу климаттык өзгөчөлүктөрдү жана ар кайсы зоналардагы кычкылтек концентрациясынын айырмачылыктарын эске алуу менен бааланган.

**2.3. Лабораториялык изилдөөлөр.** Лабораториялык изилдөөлөр кан жана заара анализдерин, глюкоза, белоктор, боор ферменттери, липиддик профиль жана электролиттер сыяктуу биохимиялык көрсөткүчтөрдү баалоону камтыган. Коагуляциялык системанын абалы АЧТВ, ПТВ, Д-димер ж.б. параметрлер боюнча бааланган. Интерлейкиндердин статусу боюнча IL-1β, IL-6, IL-10 жана TNF-α деңгээлдери өлчөнүп, интерлейкин индекси эсептелген. Оксиданттык системаны баалоо үчүн гидроперекистер, диенкетондор жана нейтралдуу липиддердин деңгээлдери анализденген. АКФ2 жана ангиотензин II деңгээлдери иммуноферменттик анализ аркылуу аныкталган.

**2.4. Инструменталдык изилдөөлөр.** Рентгенография жана КТ өпкө ткандарынын жабыркаган көлөмүн жана морфологиялык өзгөрүүлөрүн аныктоо үчүн колдонулган. ЭКГ жүрөктүн өткөрүү системасын баалоо үчүн, ал эми УЗИ ички органдардын абалын текшерүү үчүн колдонулган.

**2.5. Статистикалык анализ.** Маалыматтарды иштеп чыгууда SPSS 26.0 программасы колдонулган. Салыштырмалуу анализдер Стъюденттин t-критери жана Манн-Уитнинин U-критери менен жүргүзүлгөн. Корреляцияларды аныктоо үчүн Пирсондун χ² ыкмасы колдонулган. Натыйжалар p ≤ 0,05 учурда статистикалык жактан маанилүү деп эсептелген.

**3-бап. Өздүк изилдөөлөрдүн натыйжалары жана аларды талкуулоо.**

**3.1 Төмөнкү, орто жана бийик тоолуу шарттарда COVID -19нын эпидемиологиялык өзгөчөлүктөрү.**

Алынган маалыматтар тиешелүү аймактагы бийик тоолуу фактордун COVID -19дан өлүмгө тийгизген терс таасирин ишенимдүү көрсөтө алат. Бул OR v/n(v/ s) = 1.2(1.3), салыштырмалуу тобокелдик RR v/n(v/s) = 1.17(1.4) жана атрибутивдик тобокелдиктин RA v/n(v/s) катышы менен далилденген. ) = 0,003(0,006). Бул мүнөздөмөлөр салыштырмалуу төмөн жана орто тоолуу климаттык-географиялык региондо бийик тоолуу фактордун өлүмгө тийгизген таасиринин эпидемиологиялык маанисин түздөн-түз көрсөтүп турат (Табл.3.1.5).

3.1.5-Таблица ‒ Төмөн, орто жана бийик тоолуу шарттарда COVID -19дан өлүм коркунучунун эпидемиологиялык көрсөткүчтөрү

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметрлер | Ойдуң жерлер | Среднегорье | Бийик тоолуу |
| Ойдуң жерлер | ЖЕ | - | 0,87 | 1.2 |
| Р.Р. | 0.8 | 1.17 |
| Р.А. | -0,003 | 0,003 |
| Среднегорье | ЖЕ | 0,87 | - | 1.3 |
| Р.Р. | 0.8 | 1.4 |
| Р.А. | -0,003 | 0,006 |
| Бийик тоолуу | ЖЕ | 1.2 | 1.3 | - |
| Р.Р. | 1.177 | 1.4 |
| Р.А. | 0,003 | 0,006 |

*Эскертүү:* ЖЕ - фактордун эпидемиологиялык көрсөткүчкө тийгизген таасиринин коэффициенти; RR - фактордук таасирдин салыштырмалуу тобокелдиги ; РА - фактордук таасирдин тиешелүү тобокелдиги.

Изилденген аймактардын калкынын арасында COVID -19 инфекциясынын жайылуу процессине тийгизген таасирине байланыштуу маалыматтар, биз коронавирус инфекциясы жапыз жана бийик тоолуу аймактарга салыштырмалуу эң начар жайылган деген жыйынтыкка келдик. Тобокелдик көрсөткүчтөрү Кыргыз Республикасынын Нарын облусунда инфекциянын эң төмөнкү көрсөткүчтөрүн көрсөтөт, ал эми Бишкек шаарында инфекцияны жуктуруп алуу коркунучу биринчиге караганда 4 эсеге жогору.

COVID -19 таралышында оң роль ойногон, ошол эле учурда аталган аймактагы калктын өлүмүнүн ыктымалдуулугун жогорулатып, өлүмгө терс таасирин тийгизген. Жапыз тоолордо таралуу эң көп болгон, муну бийик жана орто тоолорго салыштырмалуу эпидемиологиялык коркунучтун көрсөткүчтөрү тастыктайт.

**3.2 Төмөнкү, орто жана бийик тоолуу шарттарда COVID-19нын клиникалык, лабораториялык, иммунологиялык жана инструменталдык көрүнүштөрү.**

Кыргыз Республикасынын COVID-19 дарылоо протоколуна ылайык, изилдөөнүн биринчи этабында изилденген аймактардагы COVID-19дун клиникалык көрүнүштөрү бааланды. Биз клиникалык белгилердин абсолюттук кездешүү жыштыгын топтор боюнча салыштыруу менен негизги клиникалык көрүнүштөрдү бааладык.

Таблица 3.2.2.1 – COVID-19 менен ооруган бейтаптардын жалпы клиникалык көрсөткүчтөрүнүн төмөн, орто жана бийик тоолуу шарттардагы салыштырмалуу көрсөткүчтөрү

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Көрсөткүч | Төмөн тоолуу аймак (n=200)  | Орто тоолуу аймак (n=200)  | Бийик тоолуу аймак (n=200)  |
| 1 | Жүрөктүн кагышы (уд/мин) | 81.3±2.3191 | 88.1±2.3871,2 | 78.4±2.2942 |
| 2 | Дем алуу жыштыгы (мүнөтүнө) | 16.3±1.013 | 17.4±1.021 | 18.1±1.038 |
| 3 | Кандагы кычкылтек сатурациясы (%) | 95.3±1.1743 | 93.8±1.1682 | 90.1±1.1412,3 |
| 4 | Систоликалык кан басымы (мм рт. ст.) | 108.4±2.1311,3 | 112.9±1.9161,2 | 124.7±2.0372,3 |
| 5 | Диастоликалык кан басымы (мм рт. ст.) | 59.7±1.4781,3 | 61.3±1.4021,2 | 67.7±1.5192,3 |
| 6 | Пульстук кан басымы (мм рт. ст.) | 48.7±1.1423 | 51.6±1.1912 | 57.1±1.2082,3 |
| 7 | Дененин массалык индекси (ИМТ) | 28.4±0.1181,3 | 27.8±0.1271,2 | 30.1±0.1322,3 |

*Эскертүү:* Көрсөткүчтөр орточо ± стандарттык четтөөлөр менен берилген. **1** - p < 0.05 төмөн жана орто тоолуу аймактар ортосундагы айырмачылык; **2** - p < 0.05 орто жана бийик тоолуу аймактар ортосундагы айырмачылык; **3** - p < 0.05 төмөн жана бийик тоолуу аймактар ортосундагы айырмачылык.

COVID-19 менен ооруган бейтаптардын физиологиялык параметрлерине жашаган бийиктиктин таасири аныкталды (Табл.3.2.2.1). Жүрөктүн кагыш жыштыгы орто тоолуу аймакта эң жогорку (88.1 ± 2.387 уд/мин) болуп, төмөн тоолуу (81.3 ± 2.319, p=0.04) жана бийик тоолуу аймактардан (78.4 ± 2.294, p<0.05) айырмаланган. Дем алуу жыштыгы бийиктикке жараша жогорулаганы байкалган: төмөн тоолуу аймакта 16.3 ± 1.013 дем/мин, орто тоолуу аймакта 17.4 ± 1.021, бийик тоолуу аймакта 18.1 ± 1.038, бирок статистикалык жактан ишенимдүү айырмачылык жок (p>0.5). Кычкылтек сатурациясы бийиктикке жараша төмөндөгөн: төмөн тоолуу аймакта 95.3 ± 1.174%, орто тоолуу аймакта 93.8 ± 1.168%, бийик тоолуу аймакта 90.1 ± 1.141%. Орто жана бийик тоолуу аймактар, ошондой эле төмөн жана бийик тоолуу аймактар ортосунда статистикалык маанилүү айырмачылык бар (p<0.05). Бул бийик тоолуу шарттардагы гипоксия менен байланыштуу. Систоликалык кан басымы бийиктикке жараша көбөйгөн: төмөн тоолуу аймакта 108.4 ± 2.131 мм рт. ст., орто тоолуу аймакта 112.9 ± 1.916 мм рт. ст., бийик тоолуу аймакта 124.7 ± 2.037 мм рт. ст. Статистикалык маанилүү айырмачылыктар орто жана бийик тоолуу аймактарда, ошондой эле төмөн жана бийик тоолуу аймактарда байкалган (p<0.05). Диастоликалык жана пульстук кан басымдары да бийиктикке жараша өсүп, бийик тоолуу аймакта эң жогорку көрсөткүчтөргө жеткен (67.7 ± 1.519 жана 57.1 ± 1.208 мм рт. ст., p<0.05). Дененин массалык индекси (ИМТ) орто тоолуу аймакта минималдуу (27.8 ± 0.127), ал эми бийик тоолуу аймакта максималдуу (30.1 ± 0.132, p<0.05) болгон. Бул айырмачылыктар тамактануу өзгөчөлүктөрү жана физикалык активдүүлүк деңгээли менен байланыштуу болушу мүмкүн. Сатурациянын динамикасы үчүнчү күнгө чейин 1.5% төмөндөп, андан кийин туруктуу абалга келген. Дем алуу жыштыгы бешинчи суткага чейин жогорулап, кийин калыбына келген. Кан басымы 5-6-күндөрү турукташуусу организмдин компенсатордук механизмдери менен байланыштуу.

Гемоглобиндин эң жогорку деңгээли бийик тоолуу аймакта (121.4 ± 0.417 г/л) байкалган. Бул көрсөткүч орто тоолуу аймактагы (98.2 ± 0.347 г/л, p<0.05) жана төмөн тоолуу аймактагы (104.7 ± 0.413 г/л, p<0.05) көрсөткүчтөрдөн кыйла жогору болгон. Эритроциттердин саны бийик тоолуу аймакта көбөйүп (4.32 ± 0.0194 × 10¹²/л), төмөн тоолуу (3.71 ± 0.0141 × 10¹²/л, p<0.05) жана орто тоолуу аймактардагы (3.57 ± 0.0209 × 10¹²/л, p<0.05) көрсөткүчтөрдөн айырмаланган. Бул гипоксиянын адаптациялык механизми менен түшүндүрүлөт. Тромбоциттер бийиктикке жараша көбөйгөн: эң төмөнкү көрсөткүчтөр төмөн тоолуу аймакта (259.7 ± 1.819 × 10⁹/л), ал эми эң жогорку көрсөткүчтөр бийик тоолуу аймакта (275.9 ± 0.926 × 10⁹/л, p<0.05) байкалган. СОЭ бийиктикке жараша көбөйүп, төмөн тоолуу аймакта 13.4 ± 0.0605 мм/саат, бийик тоолуу аймакта 18.7 ± 0.0719 мм/саат (p<0.05) түзгөн. Бул гипоксия жана кандын реологиялык өзгөрүүлөрү менен байланыштуу. Жогорку бийиктикте жашаган адамдарда гипоксияга компенсациялык жооп катары лимфоциттердин активдүүлүгү жогорулаган. Бешинчи суткага карата эритроциттер менен гемоглобиндин эң жогорку деңгээли байкалып, кийинчерээк баштапкы мааниге кайтарылган.



Сүрөт 3.2.1. COVID-19 менен ооруган бейтаптардын биохимиялык анализинин салыштырмалуу көрсөткүчтөрү (төмөн, орто жана бийик тоолуу шарттарда)

Орточо глюкоза деңгээли бийиктикке жараша жогорулаган: 4,17±0,218 ммоль/л (төмөн тоо), 4,51±0,216 ммоль/л (бийик тоо), бирок маанилүү айырмачылык жок (p>0,05). Билирубин төмөн тоодо 6,51±0,1192 мкмоль/л, бийик тоодо 8,73±0,1233 мкмоль/л. Жалпы белок бийик тоодо 70,5±1,338 г/л (p<0,05), альбумин 48,2±2,183 г/л. Креатинин 82,9±1,571 ммоль/л (p<0,05), мочевина 6,84±0,492 мкмоль/л. Фибриноген 3,27±0,251 г/лден 4,18±0,207 г/лге (p<0,05). АСТ 37,3±0,923 ЕД, АЛТ 29,2±0,221 ЕД (p<0,05). Холестерин өзгөргөн жок, ЛПНП 3,49±0,313 ммоль/л (p<0,05), ЛПВП 1,74±0,293 ммоль/л. Калий 4,37±0,136 ммоль/л, натрий 135,4±2,238 ммоль/л, кальций 2,41±0,0132 ммоль/л (p<0,05) (3.2.1-сүрөт).

Таблица 3.2.5.1 ‒ COVID-19 менен ооруган бейтаптардын сезгенүү көрсөткүчтөрүнүн салыштырмалуу мүнөздөмөсү (төмөн, орто жана бийик тоолуу шарттарда)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Көрсөткүч | Төмөн тоо (n=200) | Орто тоо (n=200) | Бийик тоо (n=200) |
| 1 | С-реактивдүү белок (г/л) | 4.87±0.0078¹,³ | 4.91±0.0095¹,² | 5.34±0.0118²,³ |
| 2 | ИЛ-1β (пг/мл) | 2.97±0.086¹,³ | 3.28±0.072¹,² | 3.54±0.096²,³ |
| 3 | ИЛ-4 (пг/мл) | 1.61±0.056³ | 1.54±0.067² | 2.08±0.044²,³ |
| 4 | ИЛ-6 (пг/мл) | 2.71±0.018¹,³ | 2.84±0.028¹,² | 3.01±0.039²,³ |
| 5 | ИЛ-10 (пг/мл) | 5.91±0.055¹,³ | 4.52±0.068¹,² | 3.75±0.063²,³ |
| 6 | ФНО-2 (пг/мл) | 3.96±0.051³ | 4.09±0.069 | 4.26±0.073³ |
| 7 | ФНО-2/ИЛ-10 коэффициенти | 0.672±0.071³ | 0.711±0.089² | 1.136±0.028²,³ |
| 8 | Прокальцитонин (нг/мл) | 0.081±0.0064³ | 0.081±0.0031² | 0.136±0.0057²,³ |

Эскертүү: Көрсөткүчтөр орточо ± стандарттык четтөө жана орточо (95% ишеним интервалы) түрүндө берилген. ¹ - p<0,05 төмөн жана орто тоолуу шарттардын ортосунда, ² - p<0,05 орто жана бийик тоолуу шарттардын ортосунда, ³ - p<0,05 төмөн жана бийик тоолуу шарттардын ортосунда.

С-реактивдүү белоктун деңгээли бийик тоолуу шартта жогорулап, 5,34 ± 0,0118 г/лге жеткен, ал эми төмөн тоолуу шартта 4,87 ± 0,0078 г/л түзгөн (p<0,05). Цитокиндердин ичинен ИЛ-1β жана ИЛ-6 бийик тоолуу шартта эң жогорку көрсөткүчтөргө жеткен (3,54 ± 0,096 пг/мл жана 3,01 ± 0,039 пг/мл), төмөн тоолуу шарттарда болсо 2,97 ± 0,086 пг/мл жана 2,71 ± 0,018 пг/мл болгон (p<0,05). Ошол эле учурда, ИЛ-10 төмөн тоолуу шартта жогорулап (5,91 ± 0,055 пг/мл), бийик тоолуу шартта төмөндөгөн (3,75 ± 0,063 пг/мл, p<0,05). Лимфоциттер менен ИЛ-6нын ортосундагы корреляция r = 0,74 деңгээлинде болгон, ал эми ИЛ-10 менен r = 0,42–0,63 ортосунда болгон. Бул маалыматтар бийик тоолуу шарттардын организмдеги сезгенүү механизмдерине тийгизген таасирин тастыктап, провоспалдоо факторлорунун күчөшүн көрсөтөт (Табл.3.2.5.1).



Сүрөт 3.2.5.2 – Изилденген аймактарда COVID-19 учурунда цитокиндик динамика

Цитокиндердин деңгээли деңиз деңгээлинен бийиктикке жараша өзгөрөт (3.2.5.2-сүрөт). Провоспалителдик цитокиндер (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) бийиктиктин төмөндөшү менен азайган тенденцияны көрсөтөт. Ошол эле учурда, каршы сезгенүүчү цитокин болгон ИЛ-10 бийиктиктин төмөндөшү менен жогорулайт, ал эми ИЛ-4 көрсөткүчтөрүндө олуттуу өзгөрүү байкалган жок. Цитокиндердин катышы (ФНО-α/ИЛ-10) эң жогорку деңгээлге бийик тоолуу шарттарда жетип, сезгенүүнүн жана каршы сезгенүү механизмдеринин тең салмаксыздыгын күчөтөт.

Таблица 3.2.5.2 – Изилденген топтордо липиддик пероксиддешүүнүн продуктуларынын көрсөткүчтөрү

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Параметрлер | Төмөн тоолуу аймак (n=200) | Орто тоолуу аймак (n=200) | Бийик тоолуу аймак (n=200) |
| 1 | Липиддик гидропероксиддер (Бир./мл) | 2.53±0.116¹,³ | 1.33±0.082¹,² | 5.84±0.184²,³ |
| 2 | Диен кетондору (Бир./мл) | 1.84±0.161¹,³ | 0.731±0.082¹,² | 3.37±0.214²,³ |
| 3 | Нейтралдык липиддер (Бир./мл) | 1.42±0.077 | 1.59±0.093 | 1.44±0.107 |

*Эскертүү:* Орточо маанилер ± стандарттык четтөө менен берилген. ¹ - p < 0,05 төмөн жана орто тоолуу аймактар ортосунда, ² - p < 0,05 орто жана бийик тоолуу аймактар ортосунда, ³ - p < 0,05 төмөн жана бийик тоолуу аймактар ортосунда.

Липиддик гидропероксиддер (ГПЛ) жана диен кетондордун деңгээли географиялык шарттарга жараша өзгөргөн. Төмөн тоолуу аймакта ГПЛ 2,53 ± 0,116 Бир./мл, орто тоолуу аймакта 1,33 ± 0,082 Бир./мл, бийик тоолуу аймакта 5,84 ± 0,184 Бир./мл (p < 0,05). Диен кетондордун деңгээли да ушундай тенденцияны көрсөтүп, бийик тоолуу аймакта 3,37 ± 0,214 Бир./мл, төмөн тоолуу аймакта 1,84 ± 0,161 Бир./мл түзгөн. Нейтралдык липиддердин деңгээли маанилүү айырмачылык көрсөтпөгөн (p > 0,05). Бийик тоолуу аймактарда ГПЛдин жогорку деңгээли COVID-19 менен байланышкан мембраналык бузулууларды активдештиргенин көрсөтөт (Табл.3.2.5.2). SARS-CoV-2 сезгенүү каскадын иштетип, липиддик пероксиддешүүнү күчөтөт, бул клеткалык дисфункцияны жана өлүмдү шарттап, сезгенүү менен пероксиддешүүнүн "зыяндуу айлампасын" түзүп, бийик тоолуу аймактарда узакка созулган сезгенүүгө алып келет.

Таблица 3.2.6.1 – COVID-19 менен ооруган бейтаптарда кан уюу системасынын көрсөткүчтөрүнүн салыштырмалуу мүнөздөмөсү

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Көрсөткүч | Төмөн тоолуу аймак (n=200) | Орто тоолуу аймак (n=200) | Бийик тоолуу аймак (n=200) |
| 1 | Тромбоциттер (10⁹/л) | 259.7±1.819³ | 261.2±1.799² | 275.9±0.926²,³ |
| 2 | АЧТВ (сек) | 46.8±0.1136³ | 47.1±0.1219² | 50.3±0.1327²,³ |
| 3 | ПТВ (сек) | 14.3±0.0142¹,³ | 15.1±0.0237¹,² | 12.7±0.0173²,³ |
| 4 | МНО (Бир.) | 1.37±0.1083³ | 1.56±0.1134 | 1.72±0.0261³ |
| 5 | Тромбиндик убакыт (сек) | 15.7±0.1216¹,³ | 14.9±0.1372¹,² | 12.7±0.1293²,³ |
| 6 | D-димер (нг/л) | 164.9±1.179¹,³ | 153.2±0.241¹,² | 170.4±1.319²,³ |
| 7 | Фибриноген (г/л) | 3.27±0.0051¹,³ | 3.97±0.0072¹,² | 4.18±0.0107²,³ |

*Эскертүү:* Орточо маанилер ± стандарттык четтөө менен берилген. ¹ - p < 0,05 төмөн жана орто тоолуу аймактар ортосунда, ² - p < 0,05 орто жана бийик тоолуу аймактар ортосунда, ³ - p < 0,05 төмөн жана бийик тоолуу аймактар ортосунда.

Кан уюу системасынын көрсөткүчтөрү географиялык шарттарга жараша өзгөргөн (Табл.3.2.6.1). Тромбоциттердин саны төмөн тоолуу аймакта 259.7±1.819 ×10⁹/л, орто тоолуу аймакта 261.2±1.799 ×10⁹/л, ал эми бийик тоолуу аймакта 275.9±0.926 ×10⁹/л болгон. Төмөн жана бийик тоолуу аймактар ортосунда олуттуу айырмачылык байкалган (p < 0.05). Активдештирилген жарым-жартылай тромбопластиндик убакыт (АЧТВ) төмөн тоолуу аймакта 46.8±0.1136 сек, орто тоолуу аймакта 47.1±0.1219 сек жана бийик тоолуу аймакта 50.3±0.1327 сек болгон (p < 0.05). Протромбондун убактысы (ПТВ) төмөн тоолуу аймакта 14.3±0.0142 сек, ал эми бийик тоолуу аймакта 12.7±0.0173 сек түзгөн (p < 0.05). Тромбиндик убакыт (ТВ) төмөн тоолуу аймакта 15.7±0.1216 сек, бийик тоолуу аймакта 12.7±0.1293 сек болгон. Фибриногендин деңгээли төмөн тоолуу аймакта 3.27±0.0051 г/л, бийик тоолуу аймакта 4.18±0.0107 г/л жеткен (p < 0.05). Бул бийик тоолуу шарттарда коагулопатиянын күчөшүн жана тромбоз коркунучунун жогорулашын көрсөтөт.

Таблица 3.2.10.1 – Изилденген топтордо ангиотензин II жана АПФ2нин көрсөткүчтөрү

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Көрсөткүч | Төмөн тоолуу аймак (n=96) | Орто тоолуу аймак (n=96) | Бийик тоолуу аймак (n=93) |
| 1 | Ангиотензин II (пг/мл) | 7,81±0,293 | 7,48±0,172 | 10,27±0,332,3 |
| 2 | АПФ2 (пг/мл) | 38,1±0,713 | 21,8±0,482 | 25,6±0,132,3 |

*Эскертүү:* Орточо маанилер ± стандарттык четтөө жана орточо (95% ИШ) катары берилген. ¹ - p < 0,05 төмөн жана орто тоолуу аймактар ортосунда, ² - p < 0,05 орто жана бийик тоолуу аймактар ортосунда, ³ - p < 0,05 төмөн жана бийик тоолуу аймактар ортосунда.

Ангиотензин II деңгээли бийиктикке жараша олуттуу өзгөргөн (Табл.3.2.10.1). Төмөн тоолуу аймакта ал 7,81±0,29 пг/мл түзсө, орто тоолуу аймакта 7,48±0,17 пг/мл болгон. Ал эми бийик тоолуу аймакта бул көрсөткүч 10,27±0,33 пг/млге чейин жеткен. Бийик тоолуу жана башка аймактар ортосундагы айырмачылыктар статистикалык жактан маанилүү болгон (p < 0,05). Бул гипоксияга байланыштуу ангиотензин системасынын активдүүлүгүнүн күчөшүн тастыктайт. Ангиотензин-превращауу ферментинин 2 (АПФ2) концентрациясы эң жогорку деңгээлге төмөн тоолуу аймакта жетип, 38,1±0,71 пг/мл түзгөн. Орто тоолуу аймакта ал 21,8±0,48 пг/млге чейин төмөндөгөн, ал эми бийик тоолуу аймакта 25,6±0,13 пг/мл болгон. Маанилүү айырмачылыктар төмөн жана бийик тоолуу аймактар (p < 0,05), ошондой эле орто жана бийик тоолуу аймактар ортосунда (p < 0,05) байкалган.

**3.3 Оору учурунда COVID -19 менен ооругандардын психикалык саламаттыгынын көрсөткүчтөрү.**

Маалыматтарды талдоо көрсөткөндөй, өнөкөт оорулары бар респонденттердин пайызы жаш курак менен жогорулайт. Жаш курактагы

топтордо пайыздык көрсөткүч 4,4%ды, улуу курактагы топтордо 80,2%ке чейин түзөт. Бардык курактагы топтор өзүн-өзү изоляциялоону жана жеке гигиенаны COVID-19нын алдын алуу боюнча негизги чаралар катары колдонушат (12,5%дан 65,4%га чейин). Социалдык тармактар (28,4%дан 62,7%ке чейин) жана маалымат порталдары (9,9%дан 49,7%ке чейин) негизги маалымат булагы болуп саналат. Реактивдүү тынчсыздануунун жогорку деңгээли 55-64 жаштагылар (63,9%), ал эми төмөнкү деңгээли 36-45 жаштагылар (5,5%) тобунда көбүрөөк байкалган. Тынчсыздануунун орточо деңгээли 17-25 жаштагы топко (42%) көбүрөөк таралган. Жеке тынчсызданууга келсек, эң жогорку деңгээл 65 жаштан жогорку топто (70,2%) байкалган.

**3.4 Окулган аймактарда ангиотензин системасынын дисбаланс түшүнүгү.**

Бийик тоолуу жерлердеги COVID-19 үлгүлөрүн изилдөө негизги аспектилерди аныктоо үчүн фишка моделин колдонгон:

1. COVID-19 клиникалык жана лабораториялык көрүнүшү АКФ2 контррегуляциясынын жетишсиздиги жана ангиотензин II таасиринин өзгөчөлүктөрү менен байланышкан.
2. Сезгенүү реакциясы кошумча ангиотензин II өндүрүшүнө жана анын ангиотензин 1-типтеги рецепторлор аркылуу IL-6га тийгизген таасирине байланыштуу.
3. ИЛ-6 жана ангиотензин II таасири астында эндотелийдин бузулушуна байланыштуу кандын уюшу системасы активдешет.
4. Электролиттин дисбаланстары COVID-19дагы РААС дисрегуляциясы менен байланышкан.
5. Ангиотензин IIнин жогорку концентрациясын стимулдаштыруучу стресстен жана симпатикалык нерв системасынын реактивдүүлүгүнөн психикалык абал бузулушу мүмкүн.

SARS-CoV-2нин ангиотензин системасына тийгизген таасиринин жалпы түшүнүгүн үч негизги окко бөлүүгө болот:

A) Ось: ангиотензин II - Ангиотензин II - Ангиотензин рецепторлары 1 тип. SARS-CoV-2 IL-6 өндүрүшүн стимулдайт, ал өз кезегинде ангиотензин II деңгээлин жогорулатат. Бул процесс РААСты активдештирет, нейротрансмиттерлерге, фосфолипазага жана тамырлардын жылмакай булчуңдарына таасир этет, бул каршы жөнгө салуучу механизмдердин жетишсиздиги менен сезгенүү процесстеринин күчөшүнө алып келет.

Б) Ось: АКФ2 - Ангиотензин 1-7 - Ангиотензин рецепторлары 2 тип. АКФ2 каршы жөнгө салууну камсыз кылат, анын ичинде кан басымын төмөндөтөт жана симпатикалык нерв системасына таасир этет. SARS-CoV-2ге кабылганда АКФ2 жетишсиздиги пайда болот, бул анын коргоочу функцияларын алсыратат.

В) Ось: АКФ2 - Ангиотензин 1-7 - Мас рецепторы. Тромбоциттердин жана пневмоциттердин мембранасындагы Мас рецепторлору тромбоциттердин агрегациясын жөнгө салууда жана пневмоциттерди зыяндан коргоодо негизги ролду ойнойт. COVID-19да бул октун активдүүлүгүнүн төмөндөшү тромбоциттердин агрегациясынын жогорулашына жана пневмоциттердин начарлашына өбөлгө түзөт.

Бийик тоолуу шартта ангиотензин II сезгенүү процессин өнүктүрүүдө жана кармап турууда негизги ролду ойнойт (3.4.3.1-сүрөт). Пневмоциттердин мембраналарындагы ангиотензиндин 1-типтеги рецепторлору менен өз ара аракеттенип, алардын дисфункциясын жана интоксикациясын пайда кылып, иммундук клеткаларды сезгенүү болгон жерге тартат. Бул лимфоциттердин пролиферациясын активдештирет жана сезгенүү реакциясын күчөтөт. Ангиотензин II ошондой эле сезгенүүнү кармап турган жана көбөйтүүчү цитокиндердин чыгарылышын стимулдайт. Ангиотензин II таасири астында фосфолипаза С активдештирүү липиддердин пероксидациясынын каскаддык реакцияларын козгойт, бул сезгенүүнүн андан ары активдешине өбөлгө түзөт. АКФ2 жетишсиздиги пневмоциттердин мембраналарындагы Мас рецепторлорун активдештирүү аркылуу компенсацияны алсыратат, бул организмдин сезгенүү реакциясын турукташтыруу жөндөмдүүлүгүн төмөндөтөт.



3.4.3.1-сүрөт ‒ Гипоксиялык гипоксия шарттарында сезгенүү реакциясынын түзүлүшү.

Бийик тоолуу шарттарда COVID-19да кандын уюшунун системасын активдештирүү факторлордун комплекси менен шартталган, анын ичинде IL-6нын кан тамыр эндотелийине тийгизген таасири жана ангиотензин IIнин 1-типтеги рецептор аркылуу негизги таасири. Ангиотензин II кан тамыр дубалынын каршылыгын жогорулатат жана өпкө кан айлануусунун токтоп калышына өбөлгө түзөт, бул кандын уюшун активдештирүү үчүн жагымдуу шарттарды түзөт. АКФ2 жетишсиздиги мембраналык тромбоциттерге Мас рецепторлоруна таасирин азайтат, бул алардын агрегацияланышына өбөлгө түзөт.

Гипоксиялык гипоксиянын шарттарында, бийик тоолуу аймактарда COVID-19 менен ооруган бейтаптар негизинен ангиотензин II жана альдостерондун деңгээлинин жогорулашынан улам келип чыккан электролит дисбалансына дуушар болушат. Бул бөйрөк түтүкчөлөрүндө натрий менен калийдин алмашуусунун өзгөрүшүнө алып келет, бул лабораториялык параметрлерде чагылдырылат. COVID-19дагы АКФ2 жетишсиздиги ангиотензин 2-типтеги рецепторлор аркылуу регулятивдик эффектти басаңдатат, системанын жөнгө салуучу жана каршы жөнгө салуучу касиеттерин алсыратат. Гипоксия АКФ2 жетишсиздигин жогорулатат, бул бейтаптардын организминдеги бул өзгөрүүлөрдү күчөтөт.

Ангиотензин II мээдеги кан агымына таасир этет, бул жалпы дисбалансты күчөтөт. Бул факторлордун баары чогуу психикалык бузулуулардын өнүгүшүнө негиз түзөт. Биз SARS-CoV-2нин ангиотензин системасына тийгизген таасири изилденген бейтаптардагы психикалык ден соолуктун бузулушунда негизги ролду ойногонуна ишенебиз.

**КОРУТУНДУЛАР**

1. Бийик тоолуу шарттарда COVID-19 патологиялык көрүнүштөрдүн көбөйүшүн көрсөткөн клиникалык жана лабораториялык өзгөчөлүктөргө ээ, бул кошумча жөнгө салуу механизмдерин активдештирет.
2. Ангиотензин системасынын дисбаланс менен байланышкан сезгенүү реакциялары ангиотензин IIнин активдешүүсү жана анын цитокиндердин өндүрүшүн стимулдаштыруучу 1-типтеги рецепторлорго таасири аркылуу көрүнөт. Бул механизм АКФ2 жана Mac рецепторлорунун жетишсиздигинен улам сезгенүүнү күчөтүп, катаал чөйрөнү жаратат.
3. Бийик тоолордун жашоочуларынын кандын уюшу системасынын жылыштары IL-6 жана ангиотензин II таасири астында уюу процессинин активдешүүсүндө көрүнөт, бул кан тамыр эндотелийине уулуу таасирин күчөтөт жана тромбоциттердин агрегациялануу жөндөмдүүлүгүн жогорулатат.
4. Бийик тоолуу жерлердеги субъекттерде электролит деңгээлинин өзгөрүшү альдостеронго реакциясы менен түшүндүрүлөт, ал ангиотензин II тарабынан 1-типтеги рецепторлор аркылуу активдешип, натрий менен калийдин балансынын бузулушуна алып келет.
5. Изилденген топтордун психикалык абалы IL-6 жана ангиотензин II өндүрүшүн стимулдаштыруунун таасири астында симпатикалык нерв системасынын жогорку реактивдүүлүгүн чагылдырат. Бул тынчсыздануу абалынын пайда болушуна алып келет жана жалпыга маалымдоо каражаттарынын терс маалыматтын таасири астында психикалык ден соолук жүгүн жогорулатат.

**ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАМАЛАР**

* 1. COVID-19 илдетин тоолуу аймактарда дарылоого ылайыкташтыруу
	Алынган маалыматтардын негизинде дарылоо протоколдорун өзгөртүүлөр сунушталды, анын ичинде төмөнкү атмосфералык басым шартында жашаган бейтаптар үчүн антикоагулянттык терапияны жана кычкылтек терапиясын тууралоо.
	2. COVID-19дан кийин бейтаптарды калыбына келтирүү ыкмалары иштелип чыкты, анын ичинде менталдык ден соолукту жакшыртууга багытталган чаралар, бул өзгөчө тоолуу аймактар үчүн маанилүү.
	3. Изилдөөнүн жыйынтыктары медициналык окуу жайларынын билим берүү программаларына интеграцияланды, бул адистерди экстремалдык климаттык шарттарда иштөөнүн өзгөчөлүктөрүн эске алуу менен даярдоого жардам берет.
	4. Мониторингдин жаңы ыкмаларын, мисалы, цитокиндик профилди жана кан уюу системасынын абалын анализдөө, ишке киргизүү оорунун деңгээлин так аныктоого мүмкүндүк берет.
	5. Изилдөөнүн жыйынтыктарын колдонуу дарылоо чыгымдарын азайтууга жана оорунун татаалдашууларын кыскартууга жардам берет.
	6. Климаттык факторлорду мындан ары изилдөө
	COVID-19 илдетинин агымы боюнча айлана-чөйрөнүн температура, нымдуулук жана ультрафиолет нурлануу сыяктуу башка параметрлеринин таасирин изилдөө зарыл.
	7. Ангиотензин системасынын дисбалансы жана липиддердин кычкылдануусу механизмдерин изилдөө таргеттик препараттарды түзүү мүмкүнчүлүктөрүн ачат.

**ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:**

1. Тревожные расстройства у людей в условиях эпидемии коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст] / О. Ж. Узаков, С. М. Ахунбаев, С. Комиссарова, А. Т. Алымкулов // Бюллетень науки и практики. –Нижневартовск, 2020. – Т. 6, № 9. – С. 120-126. – DOI 10.33619/2414-2948/58/13; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/download/elibrary_44028819_20988747.pdf>
2. Comparative characteristics of the frequency and level of anxiety disorders among respondents living in Kyrgyzstan and Kazakhstan during the COVID-19 pandemic [Text] / O. Zh. Uzakov, S. Yu. Komissarova, A. T. Alymkulov, K. M. Kermaly // Eurasian Medical Journal, Bishkek. – 2021. – No. 3. – P. 24-31. – DOI 10.52680/16948254\_2021\_3\_24; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/download/elibrary_45719309_60939156.pdf>
3. Сравнительная характеристика биомаркеров крови у пациентов с COVID-19 в условиях высокогорной гипоксии, в когорте с низкогорьем [Текст] / А. Т. Алымкулов, О. Ж. Узаков, С. М. Ахунбаев, А. О. Атыканов // Наука и социум: материалы XII международной научно-практической конференции, Новосибирск, 02–08 мая 2021 года. Том Часть 1. – Новосибирск: Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования "Сибирский институт практической психологии, педагогики и социальной работы", 2021. – С. 22-27. – DOI 10.38163/978-5-6045317-2-3\_2021\_22; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46362614_97676064.pdf>
4. Реактивная и личностная тревожность у медицинских работников в сравнении между первыми и вторыми волнами covid-19 в Кыргызской республике - проспективная когорта [Текст] / С. М. Ахунбаев, О. Ж. Узаков, А. О. Атыканов, А. Т. Алымкулов // Наука и социум: материалы XII международной научно-практической конференции, Новосибирск, 02–08 мая 2021 года. Том Часть 1. – Новосибирск: Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования "Сибирский институт практической психологии, педагогики и социальной работы", 2021. – С. 14-21. – DOI 10.38163/978-5-6045317-2-3\_2021\_14; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: https://elibrary.ru/item.asp?id=46269786 <https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46269786_51896035.pdf>
5. **Алымкулов, А. Т.** Ретроспективный анализ климатических факторов влияющих на распространение и летальность COVID-19 в Кыргызской Республике [Текст] / А. Т. Алымкулов, А. С. Пасанова // Бюллетень науки и практики. –Нижневартовск, 2024. – Т. 10, № 2. – С. 179-187. – DOI 10.33619/2414-2948/99/22; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/download/elibrary_60775125_66635568.pdf>
6. **Алымкулов, А. Т**. Современные представления об эпидемиологии, клинико-патогенезу, иммунопатологии, дополнительных факторах поддержания воспаления, диагностике, лечению COVID-19 в условиях высокогорья (обзор литературы) [Текст] / А. Т. Алымкулов, О. Ж. Узаков, А. О. Атыканов // Бюллетень науки и практики. – Нижневартовск, 2024. – Т. 10, № 2. – С. 311-350. – DOI 10.33619/2414-2948/99/31; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/download/elibrary_60775134_59786965.pdf>
7. **Alymkulov, A. T.** Role, Impact, and Effect of Angiotensin-converting Enzyme 2 (АКФ2) in Patients with COVID-19 under High-altitude Conditions [Text] / А. Alymkulov, Т. Tagaev, Y. Vityala // Journal of Communicable Diseases. – Ghaziabad, 2023. – Т. 55, № 3 B. – С. 83-89; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://medical.advancedresearchpublications.com/index.php/Journal-CommunicableDiseases/article/view/2228>
8. Медицинская маска (патент) Пат. № 330 Кыргызская Республика, Бишкек. № 20210009.2; заявл. 02.03.2021; опубл. 31.01.2022; О. Ж. Узаков, С. М. Ахунбаев, А. Т. Алымкулов и др.; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <http://patent.gov.kg/wp-content/uploads/2023/02/%D0%98%D0%9C-2-2022.pdf>
9. COVID-19: еще один важный фактор, осложняющий течение болезни (авторское свидетельство) Пат. № 5483 Кыргызская Республика, Бишкек. заявл. 15.05.2023; опубл. 19.06.2023; С. М. Ахунбаев, О. Ж. Узаков, А. Т. Алымкулов; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://drive.google.com/file/d/1uSew2e4mGBGEZ0Kv25FEt5--gEGszUig/view?usp=drive_link>

**Алымкулов Арген Тургуновичтин «Төмөнкү, орто жана бийик тоолуу шарттарда COVID-19 менен ооругандардын клиникалык, лабораториялык жана иммунологиялык мүнөздөмөлөрү» деген темадагы 14.03.03 – патологиялык физиология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

**РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** бийик тоо, ангиотензин II, 2 тибиндеги ангиотензин-конвертациялоочу фермент (АКФ2), ангиотензин рецепторлору, брадикинин рецепторлору.

**Изилдөөнүн объектиси:** лабораториялык жактан ырасталган SARS-CoV-2 вирусу козгогон коронавирус инфекциясы диагнозу коюлган бейтаптар.

**Изилдөөнүн предмети:** ар кандай климаттык аймактардагы COVID-19 илдетине чалдыккан бейтаптардын клиникалык көрсөткүчтөрү, жалпы жана биохимиялык лабораториялык анализдер, кандын коагуляциялык жана оксиданттык системаларынын абалы, интерлейкин статусу, терапиянын натыйжалуулугу жана реабилитация өзгөчөлүктөрү.

**Изилдөөнүн максаты:** төмөн, орто жана бийик тоолуу шарттардагы COVID-19 илдетинин эпидемиологиялык, клиникалык-лабораториялык, патогенетикалык жана иммунологиялык механизмдерин, терапиялык мамилелердин өзгөчөлүктөрүн жана менталдык реакциясын аныктоо.

**Изилдөө ыкмалары:** бейтаптардан анамнез чогултуу, физикалык текшерүү, кеңейтилген лабораториялык анализдерди жүргүзүү (анын ичинде бир катар иммунологиялык параметрлерди баалоо), дем алуу системасынын функциясын инструменталдык изилдөө жана АКФ2 менен ангиотензин II деңгээлдерин аныктоо.

**Алынган натыйжалар жана жаңычылдыгы:** Бийик тоолуу шарттардагы COVID-19 илдети артериялык кан басымынын өзгөрүүсү, цианоз, дем алуу жетишсиздиги, сатурациянын төмөндөшү жана электролиттик дисбаланс менен мүнөздөлөт. Сезгенүү процесси ангиотензин системасынын дисбалансынан улам цитокиндердин синтезин жана липиддердин перекисттик кычкылдануусун күчөтөт. Коагуляция бузулуусу эндотелийдин жабыркашы жана ИЛ-6нын жогорулашы менен шартталган. Электролиттик дисбаланс АКФ2 жетишсиздигинен жана ангиотензин IIнин жогорулашынан келип чыгат. Менталдык бузулуулар маалыматтык стресс жана COVID-19дун ангиотензин системасына тийгизген таасиринен улам жаралат.

**Колдонуу чөйрөсү:** патологикалык физиология, пульмонология, инфекциялык оорулар.

**РЕЗЮМЕ**

**диссертационной работы Алымкулова Аргена Тургуновича на тему: «Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных с С** **COVID -19 в условиях низко-, средне- и высокогорья» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

**Ключевые слова:** высокогорье, ангиотензин II, ангиотензин- превращающий фермент 2 типа, ангиотензиновые рецепторы, рецепторы брадикинина.

**Объект исследования:** пациенты с диагнозом «Лабораторно подтвержденная короновирусная инфекция вызванная Sars-Cov-2».

**Предмет исследования:** клинические показатели пациентов с COVID-19 в различных климатических регионах, общие и биохимические лабораторные анализы, состояние коагуляционной и оксидантной систем, интерлейкиновый статус, а также эффективность проводимой терапии и особенности реабилитации пациентов.

**Цель исследования:** выявить особенности эпидемиологии, клинико-лабораторное течение, патогенетические, иммунологические механизмы развития, особенности терапевтического подхода и ментальную реакцию у пациентов с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья.

**Методы исследования**: сбор анамнеза, физическое обследование, расширенное лабораторное исследование, включая оценку ряда иммунологических параметров, инструментальное исследование функции дыхательной системы, а также АКФ2 и ангиотензина II.

**Полученные результаты и их новизна.** В условиях высокогорья COVID-19 характеризуется изменением артериального давления, цианозом, дыхательной недостаточностью, снижением сатурации и электролитным дисбалансом. Воспалительный процесс обусловлен дисбалансом ангиотензиновой системы, что усиливает синтез цитокинов и перекисное окисление липидов. Нарушения свертывания связаны с поражением эндотелия и повышением уровня ИЛ-6. Электролитный дисбаланс вызывается недостатком АКФ2 и повышением ангиотензина II. Ментальные нарушения обусловлены информационным стрессом и влиянием COVID-19 на ангиотензиновую систему.

**Область применения:** патологическая физиология, пульмонология, инфектология.

**SUMMARY**

**dissertation work of Argen Turgunovich Alymkulov on the topic: «Clinical, laboratory and immunological characteristics of patients with covid-19 in low-, mid- and high-altitude conditions» for the academic degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.03.03 – pathological physiology**

**Keywords:** high-altitude, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme 2 (АКФ2), angiotensin receptors, bradykinin receptors.

**Object of the study:** patients diagnosed with "Laboratory-confirmed coronavirus infection caused by SARS-CoV-2."

**Subject of the study:** clinical indicators of COVID-19 patients in different climatic regions, general and biochemical laboratory analyses, the state of coagulation and oxidant systems, interleukin status, the effectiveness of therapy, and rehabilitation features.

**Aim of the study:** to identify the epidemiological, clinical-laboratory, pathogenetic, and immunological mechanisms of COVID-19 development, as well as therapeutic approaches and mental responses in patients in low-, mid-, and high-altitude conditions.

**Research methods:** collection of anamnesis, physical examination, comprehensive laboratory analysis (including assessment of several immunological parameters), instrumental examination of respiratory function, as well as the evaluation of АКФ2 and angiotensin II levels.

**Results and novelty of the study:** At high altitudes, COVID-19 is characterized by changes in blood pressure, cyanosis, respiratory insufficiency, reduced oxygen saturation, and electrolyte imbalance. The inflammatory process is driven by an imbalance in the angiotensin system, enhancing cytokine synthesis and lipid peroxidation. Coagulation disorders are associated with endothelial damage and increased IL-6 levels. Electrolyte imbalance is caused by АКФ2 deficiency and elevated angiotensin II levels. Mental disturbances result from informational stress and the impact of COVID-19 on the angiotensin system.

**Field of application:** pathological physiology, pulmonology, infectious diseases.

Кагаздын форматы 60 х 90/16. Көлөмү 1,5 б.т.

Кеңсе кагазы. Тиражы 50 нуска.

 «Соф Басмасы» ЖЧК тарабынан басылып чыкты.

720020, Бишкек ш., Ахунбаева кɵч., 92