**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ имени И. К. АХУНБАЕВА**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Диссертационный совет Д 14.23.691**

На правах рукописи

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

**АЛЫМКУЛОВ АРГЕН ТУРГУНОВИЧ**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С COVID-19 В УСЛОВИЯХ НИЗКО-, СРЕДНЕ- И ВЫСОКОГОРЬЯ**

14.03.03 – патологическая физиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Бишкек – 2024

Работа выполнена в научно-аналитическом отделе Международной высшей школы медицины.

|  |  |
| --- | --- |
| **Научный руководитель:** | **Узаков Орозали Жаанбаевич**  доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке, государственному языку и языковой политике Международной высшей школы медицины |
| **Официальные оппоненты:** |  |
| **Ведущая (оппонирующая) организация:** | |

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 14.23.691 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредитель Ошский государственный университет по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/032-clg-rrw-xgy>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте <http://www.vak.kg>

Автореферат разослан « \_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2024 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

**кандидат медицинских наук, доцент А. Б. Сайдылдаева**

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** С момента первого случая в Ухане (декабрь 2019 года) до объявления пандемии (30 января 2020 года) прошло менее двух месяцев [Huang et al., 2020; Mahase, 2020]. За короткий срок COVID-19 стал глобальной проблемой здравоохранения [Chakraborty & Maity, 2020].

Вирус содержит одноцепочечную РНК (ssRNA+), а его белки (S, E, M, N) играют ключевые роли в инфицировании. Белок S способствует проникновению вируса в клетки через рецептор ACE2, что делает SARS-CoV-2 в 10–20 раз более проникающим, чем SARS-CoV [Hoffmann et al., 2020]. Рецептор ACE2 также экспрессируется на эндотелиальных клетках кишечника, что расширяет пути проникновения вируса [Li et al., 2020].

За пандемию заражено более 648 млн человек, зарегистрировано 6.6 млн смертей [UN News, 2021]. В Кыргызской Республике отмечено 200 993 случая и 2991 смерть (летальность 1.48%) [Akipress, 2021]. Бишкек зарегистрировал 95 281 случай, в Нарынской области уровень смертности был самым высоким (2.05%), а в Оше – самым низким (0.87%).

Заболеваемость и смертность от COVID-19 обратимо коррелируют с атмосферным давлением [Krivosheev & Stolyarov, 2021], однако в высокогорных регионах отмечено более быстрое распространение из-за низкого давления и высокого УФ-излучения [Leung et al., 2020]. Механизмы COVID-19 в условиях высокогорья требуют дальнейшего изучения. Специфические социальные и природные условия горной местности предъявляют повышенные требования ко всем функциональным системам организма человека (Цыган В.Н., 1994). Поэтому возникает необходимость заблаговременной подготовки к медицинскому обеспечению регионов на высотах свыше 2500 м над уровнем моря (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1981; Айдаралиев А.А и др. 1988).

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Данная диссертационная работа была инициативной.

**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.

**Задачи исследования:**

1. Изучить эпидемиологические, клинические проявления, лабораторные изменения и особенности воспалительных процессов у исследуемых групп.
2. Выявить особенности изменения цитокиновой активности у исследуемых групп.
3. Определить уровень активности перекислого окисления липидов как механизма дополнительной инициации и патофизиологических реакций при COVID-19 в исследуемых регионах.
4. Изучить связность базовых патофизиологических реакций при COVID-19 в сочетании с выявленными изменениями в условиях гипоксической гипоксии.

**Научная новизна полученных результатов:**

1. Первые были изучены эпидемиологические показатели COVID-19 в Кыргызской Республики, в аспекте климатогеографического региона. Нами было выявлено, что высокогорный фактор обладает позитивным влиянием на скорость и степень распространения COVID-19 (отношение шансов риска 0.15-3.38; относительный риск 0.17-3.19; относительный риск -0.069-0.057), и параллельно с этим играет роль отягощающего фактора на летальность от COVID-19 (отношение шансов риска 0.87-1.2; Относительный риск 0.8-1.17; атрибутированный риск -0.003-0.003). Указанные параметры, проявляются в когортной аналитике между исследуемыми группами.

2. Выявлены, особенности клинического проявления COVID-19 в условиях высокогорья. Так, симптомы проявляющиеся как исход первичного воспаления (кашель, интоксикации и другие симптомы) имели более высокую встречаемость в высокогорном регионе относительно других. Проявление гипоксического состояния вызванного COVID-19 (одышка, цианоз, снижение сатурации и другие) в сочетание с разряженностью окружающего воздуха вызвали дополнительное усиление указанных симптомов у высокогорной когорты. Состояние сердечно-сосудистой системы у исследуемых групп, проявили более высокие показатели артериального давления и низкие значения частоты сердечных сокращений. Составные компоненты артериального давления, такие как пульсовое артериальное давление, показали наибольшую разницу и тенденцию к медленной стабилизации показателей в группе из высокогорного региона. Систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление оставались на значениях характерным для исследуемого региона.

3. Выявлена, особенность протекания патогенетических механизмов воспаления. Так, впервые определены уровни продуктов перекислого окисления липидов у лиц проживающих в высокогорных условиях, переносящих коронавирусную инфекцию. Определены параметры цитокинового статуса, что позволяет определить тяжести течения заболевания. Разработаны, патогенетические концепции развития воспаления в условиях гипоксического гипоксии в рамках реализации ангиотензиновой системы. Выведен, корреляционный анализ, уровня цитокинов (про – и противовоспалительных) относительно базовых показателей общего анализа крови.

4. Определены особенности течения заболевания, в аспекте, показателей свёртывания системы крови. Выявлена, высокая активность к коагуляционного каскада в условиях высокогорья. Когортное повышение тромбоцитов, показателей активированного частичного тромбопластинового времи, D-димера и уменьшение значение протромбиновое время. разработана патофизиологическая концепция проявления вышеуказанных изменений через дисбаланс регуляторных и контррегуляторных механизмов ангиотензинновой системы. Теоретически обоснована роль дефицита ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в процессе активации Mas-рецепторов тромбоцитов, дефицит который увеличивает способность тромбоцитов к агрегации. Стимуляция рецепторов ангиотензина 1 типа, определены как фон-создающий фактор возникновения указанных клинико-лабораторных особенностей.

5. Определены особенности электролитного обмена при COVID-19 в условиях высокогорья. Разработана концепция механизма возникновения когортной разницы в исследовании. Теоретически обоснована, роль дефицита АПФ2 в развитии дисбаланса между натрием и калием.

6. Определены показатели тревожной реактивности ментального здоровья и исследуемых. Разработана концепция, дополнительных механизмов, развития реактивной тревожности и ухудшение ментального здоровья с отражением на соматическом здоровье.

**Практическая значимость полученных результатов:**

1. Выявленные клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 в условиях высокогорья, позволяет диагностировать заболевания при отклонении базовых показателей от протокольных значений, что является вкладам в улучшение медицинской помощи высокогорных регионах.

2. Разработанной концепции в развитии воспалительной реакции, позволяют прогнозировать тяжесть клинического течения и определить момент терапевтического вмешательства условиях высокогорного климата.

3. Разработанный концепции в регулировании электролитного обмена, позволяет корригировать терапевтические подходы основного и сопутствующего заболевания у лиц в условиях высокогорного климата.

4. Разработанная концепция активации свертывающей системы крови, позволяет прогнозировать тяжести течения COVID-19 условиях высокогорной гипоксии.

5. Выявленная, тревожное расстройство, позволяет оценить общее психо-эмоциональный фон с последующей коррекции на уровне ментального здоровья.

Материалы диссертации внедрен в учебную программу кафедры базисных дисциплин Международной высшей школы медицины (акт внедрения от 18 марта 2024г.)

**Экономическая значимость полученных результатов.** Внедрение полученных результатов практической здравоохранения, будет иметь медико-экономический эффект за счёт своевременного определения тяжести течения COVID-19 в условиях высокогорья, что позволяет проводить профилактику осложнений или отягощений течения COVID-19 в условиях горного климата.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические и лабораторные параметры проявления COVID-19 в условиях высокогорье имеют ряд особенностей со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем. Наиболее характерными признаками выступили изменения артериального давления, проявления цианоза, одышки, снижение сатурации, изменение уровня электролитов и течение воспалительного процесса в условиях высокогорье.

2. Особенности течения воспалительного процесса зависит от дисбаланса регуляторных и контррегуляторных механизмов ангиотензинновой системы. Основной путь реализации вышеуказанного, лежит через активацию ангиотерзининовых рецепторов 1 типа, что в последующем: а) активирует синтез цитокинов; б) повышает реактивность пневмоцитов; в) стимулирует пролиферацию лимфоцитов с последующим включением в воспаление; г) стимулирует выработку продуктов перекислого окисления липидов через запуск каскада фосфолипазы С.

3. Особенности проявление активности свертывающей системы зависит от дефицита АПФ2 у исследуемых из высокогорного региона. Дефицит АПФ2 и стимуляция SARS-CoV-2, выработку ИЛ-6 приводит: а) непосредственному поражению эндотелия сосудов; б) увеличению концентрации от альдестерона, сопровождающимся увеличением объем циркулирующей крови и артериального давления; в) увеличение пролиферативной функции гладкой мускулатуры с увеличением сопротивления сосудов; г) уменьшение антиагрегантного эффекта через Mas-рецепторной путь.

4. Изолированный электролитный дисбаланс у пациентов из высокогорного региона в период заболевания COVID-19, связан с дефицитом АПФ2 с балансом ангиотензиновой системы в сторону увеличения эффектов ангиотензина II и не недостатком контррегуляция со стороны АПФ2. Дисбаланс ангиотензиновой системы, вызывает активацию ангиотезиновых рецепторов 1 типа, что в последующем стимулирует выработку альдостерона. Альдостерон, реабсорбирует натрий и секретируют калий в почечных канальцах, вызывая отраженные изменения в показателях электролитов.

5. Изменения со стороны ментального состояния, носят неоднозначный характер. Так пусковым механизмом является массив информационного потока, но условия для запуска ментальных расстройств создают особенности патогенез COVID-19 связанные с влиянием на ангиотензинновую систему.

**Личный вклад соискателя.** В ходе выполнения работы автором лично разработаны индивидуальные карты проспективного исследования, проводилась организация исследования, сбор материала для динамического клинического и

лабораторного исследования, измерение уровня продуктов перексилого окисления липидов, самостоятельно проводилась статистическая обработка материала, включающая расчет значимости и других метрик достоверности.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты диссертационного исследования были представлены на III Форуме ученых государств-участников СНГ – 2021 (Минск, 2021); международной научной конференции «Инновации в сфере медицинской науки и образования» (Ош, 2022); VI ежегодной научно-практической конференции «Инновации в области медицинской науки и образования» приуроченной 20-летию Международной Высшей Школы Медицины (Бишкек, 2023).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 1 в изданиях, рекомендованных НАК ПКР, 5 – в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ, 1 - в зарубежных изданиях, индексируемых системой Scopus, 1- патент на полезную модель выданный Кыргыз Патентом и 1 – авторское свидетельство, выданный Кыргыз Патентом.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследования, 3 глав и 2 подглав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного набора на русском языке. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 33 рисунками. Указатель литературы включает 220 источников.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость полученных результатов и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1.** **«Современные представления об эпидемиологии, клинико-патогенезу, иммунопатологии, дополнительных факторах поддержания воспаления, диагностике, лечению COVID-19 (обзор литературы)»**. Результаты обзора литературы указывают на потенциальное влияние хронической гипоксии на усиление или, напротив, ослабление иммунного ответа при COVID-19, а также на возможные изменения в паттернах воспалительных реакций и тромбообразования. Понимание этих механизмов имеет ключевое значение для разработки адаптированных терапевтических стратегий и профилактических мер в высокогорных регионах. Итоговый анализ литературных источников позволил целенаправленно обосновать актуальность выбранного направления диссертационной работы и конкретизировать задачи исследования.

**Глава 2. Методология и методы исследования.**

**Объект исследования.** Объектом исследования выступили 600 больных с лабораторно подтверждённой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

**Предмет исследования.** Предметом исследования стали 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.

**2.1. Общая характеристика исследуемых больных.** Исследование проводилось с марта 2020 года по декабрь 2021 года на клинических базах в трёх климатических зонах Кыргызстана. Низкогорье представлено г. Бишкек, среднегорье – г. Каракол, а высокогорье – г. Нарын и Ат-Башинский район. В исследование включено 600 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с подтверждённым диагнозом COVID-19. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести заболевания (лёгкая, средняя, тяжёлая) и по 200 человек наблюдались в каждом из климатических регионов.

**Критерии включения.** Критерии включения предполагали возраст от 18 до 55 лет, подтверждённый лабораторно диагноз COVID-19, постоянное проживание в одной из исследуемых климатических зон и добровольное согласие на участие.

**Критерии исключения.** Из исследования исключались пациенты с онкологическими заболеваниями, беременные и кормящие женщины, лица с тяжёлыми иммунными и аутоиммунными нарушениями, хроническими гепатитами, а также пациенты старше 75 лет.

**Методы исследования.** Исследование проводилось в два этапа. Первый этап охватывал период пандемии и предусматривал наблюдение за пациентами в «красных зонах» стационаров. На втором этапе через год после выписки пациенты проходили повторное обследование для оценки отдалённых результатов лечения.

**2.2. Клинические исследования.** Клинические исследования основывались на временных методических рекомендациях Минздрава КР. Тяжесть состояния оценивалась по температуре тела, частоте дыхания, уровню сатурации кислорода и объёму поражения лёгочной ткани, определённому при КТ или рентгенографии. Дополнительно учитывались жалобы на кашель, слабость, наличие одышки, а также уровень С-реактивного белка и показатели гемодинамики.

**Методы терапевтического исследования.** Терапевтические подходы включали использование антипиретиков, антибиотиков, глюкокортикостероидов и оксигенотерапии. Эффективность лечения оценивалась с учётом климатических особенностей и различий в концентрации кислорода.

Оценка тяжести состояния проводилась не только по клиническим признакам, но и по лабораторным показателям, что позволило выявить различия между группами пациентов из разных климатических зон.

**2.3. Методы лабораторного исследования.** Лабораторные исследования включали анализ крови и мочи, оценку биохимических параметров, таких как уровень глюкозы, белков, ферментов печени, липидный профиль и электролиты. Состояние коагуляционной системы оценивалось по показателям АЧТВ, ПТВ, Д-димера и других параметров свертывания крови.

Отдельное внимание уделялось интерлейкиновому статусу. Были измерены уровни IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF-α, а также рассчитан интерлейкиновый индекс. В рамках оценки оксидантной системы анализировались уровни гидроперекисей, диенкетонов и нейтральных липидов.

Уровень ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и ангиотензина II определялся методом иммуноферментного анализа, что позволяло оценить влияние COVID-19 на регуляцию сосудистого тонуса и воспалительные процессы.

**2.4. Методы инструментального исследования.** Инструментальные исследования включали рентгенографию и КТ органов грудной клетки, которые использовались для определения объёма поражения лёгких и оценки морфологических изменений. Электрокардиографические исследования позволяли оценить состояние проводящей системы сердца, а ультразвуковое исследование использовалось для анализа состояния внутренних органов.

**2.5. Методы статистического анализа.** Для обработки данных применялась программа SPSS 26.0. Сравнительные анализы проводились с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Для выявления корреляций использовался метод χ² Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при p ≤ 0,05.

**Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.**

**3.1 Эпидемиологические особенности COVID-19 в условиях низко-, средне-, высокогорья.**

Полученные данные, достоверно можно выразить негативное влияние высокогорного фактора в соответствующем региона на летальность от COVID-19. Это доказывается показателями отношения шансов ORв/н(в/с)=1.2(1.3), относительного риска RRв/н(в/с)=1.17(1.4) и данные атрибутивного риска RAв/н(в/с)=0.003(0.006). Указанные характеристики, прямо свидетельствуют о эпидемиологической значимости влияния высокогорного фактора на летальность относительно низко- и среднегорного климатогеографического региона.

Таблица 3.1.5 ‒ Эпидемиологические параметры риска летальности от COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | | Низкогорье | Среднегорье | Высокогорье |
| Низкогорье | OR | - | 0.87 | 1.2 |
| RR | 0.8 | 1.17 |
| RA | -0.003 | 0.003 |
| Среднегорье | OR | 0.87 | - | 1.3 |
| RR | 0.8 | 1.4 |
| RA | -0.003 | 0.006 |
| Высокогорье | OR | 1.2 | 1.3 | - |
| RR | 1.177 | 1.4 |
| RA | 0.003 | 0.006 |

Примечание: OR-отношение шансов влияния фактора на эпидемиологических показатель; RR-относительный риск влияния фактора; RA-атрибутивный риск влияния фактора.

Данные связанные с влиянием климатогеографического региона на процесс распространения COVID-19 среди населения исследуемых регионов, мы пришли к заключению, что коронавирусная инфекция хуже всего распространялась в высокогорье относительно низко- и высокогорья. Показатели рисков, проявляют самые низкие значения инфицированности в Нарынской области Кыргызской Республики (КР), тогда как в г. Бишкек риск заражения превышал в 4 раза относительно первого.

Высокогорье, как фактор окружающей среды, оказывал позитивную роль в аспекте распространения СOVID-19 относительно низко- и среднегорья, тогда как на летальность сыграл негативную роль, увеличивая вероятность смертности населения в указанном регионе. В низкогорье распространение имело наибольший масштаб, о чем свидетельствует показатели эпидемиологических рисков относительно высоко- и среднегорья.

**3.2 Клинико-лабораторные, иммунологические и инструментальные проявления COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья**

В исследовании, согласно протоколу по лечению COVID-19 Кыргызской Республики, первым этапом стала оценка клинического проявления COVID-19 в исследуемых регионах. Мы оценивали основные клинические проявления с выявлением абсолютной частоты клинических признаков относительно набранных групп.

Таблица 3.2.2.1 – Сравнительные показатели общеклинического состояния пациентов с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показатель | Низкогорье  (n=200) | Среднегорье  (n=200) | Высокогорье  (n=200) |
| 1 | ЧСС (ударов в минуту) | 81.3±2.3191 | 88.1±2.3871,2 | 78.4±2.2942 |
| 2 | ЧДД (дыхательных движений в минуту) | 16.3±1.013 | 17.4±1.021 | 18.1±1.038 |
| 3 | Сатурация (%) | 95.3±1.1743 | 93.8±1.1682 | 90.1±1.1412,3 |
| 4 | САД (мм.рт.ст) | 108.4±2.1311,3 | 112.9±1.9161,2 | 124.7±2.0372,3 |
| 5 | ДАД (мм.рт.ст) | 59.7±1.4781,3 | 61.3±1.4021,2 | 67.7±1.5192,3 |
| 6 | ПАД (мм.рт.ст) | 48.7±1.1423 | 51.6±1.1912 | 57.1±1.2082,3 |
| 7 | ИМТ | 28.4±0.1181,3 | 27.8±0.1271,2 | 30.1±0.1322,3 |

*Примечание:* Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ). 1 - p < 0,05 между низко- и среднегорьем, 2 - p < 0,05 между средне- и высокогорьем, 3 - p< 0,05 между низко- и высокогорьем.

### Результаты исследования показывают влияние высоты проживания на физиологические параметры пациентов с COVID-19. ЧСС у пациентов среднегорья была максимальной (88.1 ± 2.387 уд/мин) и значимо отличалась от низкогорья (81.3 ± 2.319, p=0.04) и высокогорья (78.4 ± 2.294, p<0.05). Увеличение ЧДД наблюдалось с высотой: 16.3 ± 1.013 дыханий/мин (низкогорье), 17.4 ± 1.021 (среднегорье), 18.1 ± 1.038 (высокогорье), но статистически значимых различий не выявлено (p>0.5). Сатурация SpO₂ снижалась с ростом высоты: 95.3 ± 1.174% (низкогорье), 93.8 ± 1.168% (среднегорье), 90.1 ± 1.141% (высокогорье). Различия между среднегорьем и высокогорьем, а также низкогорьем и высокогорьем статистически значимы (p<0.05). Это связано с гипоксией, характерной для разреженного воздуха. Систолическое АД увеличивалось: 108.4 ± 2.131 мм рт. ст. (низкогорье), 112.9 ± 1.916 (среднегорье), 124.7 ± 2.037 (высокогорье). Различия между среднегорьем и высокогорьем, а также низкогорьем и высокогорьем статистически значимы (p<0.05). Диастолическое АД и ПАД также росли с высотой, достигая максимума в высокогорье (67.7 ± 1.519 и 57.1 ± 1.208 мм рт. ст. соответственно, p<0.05). ИМТ был минимальным в среднегорье (27.8 ± 0.127) и максимальным в высокогорье (30.1 ± 0.132, p<0.05 между всеми группами). Это может быть связано с различиями в питании и активности. Динамика сатурации отражала снижение на 1.5% к третьему дню с последующей стабилизацией. ЧДД достигала пика на пятые сутки и возвращалась к норме. АД стабилизировалось к 5-6 дню, что указывает на компенсаторные механизмы.

### Гемоглобин достиг максимума в высокогорье (121.4 ± 0.417 г/л), значительно превышая показатели среднегорья (98.2 ± 0.347 г/л, p<0.05) и низкогорья (104.7 ± 0.413 г/л, p<0.05). Эритроциты также увеличились в высокогорье (4.32 ± 0.0194 × 10¹²/л) по сравнению с низкогорьем (3.71 ± 0.0141 × 10¹²/л, p<0.05) и среднегорьем (3.57 ± 0.0209 × 10¹²/л, p<0.05). Эти изменения связаны с гипоксией. Лейкоциты были максимальны в среднегорье (8.31 ± 0.1199 × 10⁹/л), превышая показатели низкогорья (7.18 ± 0.1207 × 10⁹/л, p<0.05) и высокогорья (7.52 ± 0.1177 × 10⁹/л, p<0.05). Доля нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) и лимфоцитов варьировала, отражая адаптационные и воспалительные процессы. Тромбоциты увеличивались с высотой: минимальные значения в низкогорье (259.7 ± 1.819 × 10⁹/л) и максимальные в высокогорье (275.9 ± 0.926 × 10⁹/л, p<0.05). СОЭ также возрастала с увеличением высоты (низкогорье — 13.4 ± 0.0605 мм/ч, высокогорье — 18.7 ± 0.0719 мм/ч, p<0.05), что связано с гипоксией и изменением реологических свойств крови.

### Адаптационные механизмы у жителей высокогорья проявлялись в повышенной активности лимфоцитов, компенсирующей гипоксию. На пятые сутки COVID-19 у пациентов всех групп наблюдался пик эритроцитов и гемоглобина с постепенным снижением к исходным значениям.

### 

### Рисунок 3.2.1. Сравнительные данные биохимического анализа крови пациентов с COVID-19 из условий низко-, средне- и высокогорья.

### Средний уровень глюкозы увеличивался с высотой: 4,17±0,218 ммоль/л (низкогорье), 4,51±0,216 ммоль/л (высокогорье), без значимых различий (p>0,05). Билирубин повышался от 6,51±0,1192 мкмоль/л (низкогорье) до 8,73±0,1233 мкмоль/л (высокогорье). Общий белок достигал 70,5±1,338 г/л на высокогорье (p<0,05), альбумин — 48,2±2,183 г/л. Креатинин увеличивался до 82,9±1,571 ммоль/л (p<0,05), мочевина — до 6,84±0,492 мкмоль/л. Фибриноген возрастал с 3,27±0,251 г/л до 4,18±0,207 г/л (p<0,05). АСТ увеличивался до 37,3±0,923 ЕД, а АЛТ снижался до 29,2±0,221 ЕД (p<0,05). Холестерин изменялся незначительно, ЛПНП увеличивались до 3,49±0,313 ммоль/л (p<0,05), ЛПВП снижались до 1,74±0,293 ммоль/л. Калий уменьшался до 4,37±0,136 ммоль/л, натрий возрастал до 135,4±2,238 ммоль/л, кальций — до 2,41±0,0132 ммоль/л (p<0,05).

Таблица 3.2.5.1 ‒ Сравнительная характеристика показателей воспаления у пациентов с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показатель | Низкогорье  (n=200) | Среднегорье  (n=200) | Высокогорье  (n=200) |
|  | С-Реактивный белок (г/л) | 4.87±0.00781,3 | 4.91±0.00951,2 | 5.34±0.01182,3 |
|  | ИЛ-1b (пг\мл) | 2.97±0.0861,3 | 3.28±0.0721,2 | 3.54±0.0962,3 |
|  | ИЛ-4 (пг\мл) | 1.61±0.0563 | 1.54±0.0672 | 2.08±0.0442,3 |
|  | ИЛ-6 (пг\мл) | 2.71±0.0181,3 | 2.84±0.0281,2 | 3.01±0.0392,3 |
|  | ИЛ-10 (пг\мл) | 5.91±0.0551,3 | 4.52±0.0681,2 | 3.75±0.0632,3 |
|  | ФНО-2 (пг\мл) | 3.96±0.0513 | 4.09±0.069 | 4.26±0.0733 |
|  | Коэффициент  ФНО-2\ИЛ-10 | 0.672±0.0713 | 0.711±0.0892 | 1.136±0.0282,3 |
|  | Прокальцитонин (нг\мл) | 0.081±0.00643 | 0.081±0.00312 | 0.136±0.00572,3 |

*Примечание:* Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ). 1 - p < 0,05 между низко- и среднегорьем, 2 - p < 0,05 между средне- и высокогорьем, 3 - p< 0,05 между низко- и высокогорьем.

Лимфоциты достигли максимума в высокогорье (29.4 ± 0.0801%), а минимальные значения зафиксированы в среднегорье (22.9 ± 0.0542%, p < 0.05). Моноциты варьировали от 7.78 ± 0.0093% в низкогорье до 6.93 ± 0.0107% в среднегорье (p < 0.05). Уровень С-реактивного белка был выше в высокогорье (5.34 ± 0.0118 г/л) по сравнению с низкогорьем (4.87 ± 0.0078 г/л, p < 0.05). Цитокины ИЛ-1β и ИЛ-6 имели максимальные значения в высокогорье: 3.54 ± 0.096 пг/мл и 3.01 ± 0.039 пг/мл соответственно, в сравнении с низкогорьем (2.97 ± 0.086 пг/мл и 2.71 ± 0.018 пг/мл, p < 0.05). ИЛ-10, напротив, был выше в низкогорье (5.91 ± 0.055 пг/мл) и ниже в высокогорье (3.75 ± 0.063 пг/мл, p < 0.05). Корреляция между лимфоцитами и ИЛ-6 достигла r = 0.74, а с ИЛ-10 — r = 0.42–0.63. Данные подчеркивают влияние высоты на провоспалительные механизмы, усиливая их в высокогорных регионах.

### 

### Рисунок 3.2.5.2 ‒ Цитокиновый тренд в период заболевания COVID-19 в исследуемых регионах

### Цитокиновые показатели варьируются в зависимости от высоты над уровнем моря. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) демонстрируют спад активности от высокогорья к низкогорью. Уровень ИЛ-10 (противовоспалительный цитокин) возрастает в обратном направлении, а ИЛ-4 остаётся на сопоставимом уровне в обоих регионах. Цитокиновый коэффициент (ФНО-α/ИЛ-10) достигает максимума в высокогорных условиях, что указывает на усиление дисбаланса между про- и противовоспалительными процессами.

Таблица 3.2.5.2 ‒ Показатели продуктов перекисного окисления липидов у исследуемых групп

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Параметры | Низкогорье  (n=200) | Среднегорье  (n=200) | Высокогорье  (n=200) |
|  | Гидроперекиси липидов (Ед/мл) | 2.53±0.1161,3 | 1.33±0.0821,2 | 5.84±0.1842,3 |
|  | Диенкетоны (Ед/мл) | 1.84±0.1611,3 | 0.731±0.0821,2 | 3.37±0.2142,3 |
|  | Нейтральные липиды (Ед/мл) | 1.42±0.077 | 1.59±0.093 | 1.44±0.107 |

*Примечание:* Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ). 1 - p < 0,05 между низко- и среднегорьем, 2 - p < 0,05 между средне- и высокогорьем, 3 - p< 0,05 между низко- и высокогорьем.

Уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ) и диенкетонов существенно различается между регионами. В низкогорье ГПЛ составили 2.53 ± 0.116 Ед/мл, в среднегорье — 1.33 ± 0.082 Ед/мл, а в высокогорье достигли 5.84 ± 0.184 Ед/мл (p < 0.05). Концентрация диенкетонов также была максимальной в высокогорье — 3.37 ± 0.214 Ед/мл, по сравнению с низкогорьем (1.84 ± 0.161 Ед/мл) и среднегорьем (0.731 ± 0.082 Ед/мл). Статистически значимые различия выявлены между высокогорьем и остальными регионами (p < 0.05). Нейтральные липиды варьировали минимально и статистически значимых различий между группами не зафиксировано (p > 0.05). Высокие уровни ГПЛ у пациентов из высокогорья указывают на активные мембранотоксические процессы, инициированные COVID-19. Воспалительный каскад, активируемый SARS-CoV-2, запускает перекисное окисление липидов (ПОЛ), что усиливает клеточную дисфункцию и гибель. Это создает "порочный круг", где воспаление и ПОЛ взаимно усиливают друг друга, провоцируя более продолжительное воспаление в условиях высокогорья.

Таблица 3.2.6.1 ‒ Сравнительная характеристика показателей свертывающей системы крови у пациентов с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показатель | Низкогорье  (n=200) | Среднегорье  (n=200) | Высокогорье  (n=200) |
|  | Тромбоциты (10^9/л) | 259.7±1.8193 | 261.2±1.7992 | 275.9±0.9262,3 |
|  | АЧТВ (сек) | 46.8±0.11363 | 47.1±0.12192 | 50.3±0.13272,3 |
|  | ПТВ(сек) | 14.3±0.01421,3 | 15.1±0.02371,2 | 12.7±0.01732,3 |
|  | МНО (МЕ) | 1.37±0.10833 | 1.56±0.1134 | 1.72±0.02613 |
|  | Тромбиновое время (сек) | 15.7±0.12161,3 | 14.9±0.13721,2 | 12.7±0.12932,3 |
|  | Д-димер (нг/л) | 164.9±1.1791,3 | 153.2±0.2411,2 | 170.4±1.3192,3 |
|  | Фибриноген (г/л) | 3.27±0.00511,3 | 3.97±0.00721,2 | 4.18±0.01072,3 |

*Примечание:* Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ). 1 - p < 0,05 между низко- и среднегорьем, 2 - p < 0,05 между средне- и высокогорьем, 3 - p< 0,05 между низко- и высокогорьем.

Показатели свёртывания крови варьировали в зависимости от региона. Количество тромбоцитов составляло 259.7±1.819 ×10⁹/л в низкогорье, 261.2±1.799 ×10⁹/л в среднегорье и 275.9±0.926 ×10⁹/л в высокогорье. Достоверные различия отмечены между низкогорьем и высокогорьем (p < 0.05), но между низкогорьем и среднегорьем различий не выявлено (p = 0.58). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) увеличивалось от 46.8±0.1136 сек в низкогорье до 50.3±0.1327 сек в высокогорье (p < 0.05). Протромбиновое время (ПТВ) варьировало от 14.3±0.0142 сек в низкогорье до 12.7±0.0173 сек в высокогорье, с достоверными различиями между всеми группами (p < 0.05). МНО показало рост от 1.37±0.1083 в низкогорье до 1.72±0.0261 в высокогорье, со значимостью между низкогорьем и высокогорьем (p < 0.05). Тромбиновое время (ТВ) сократилось с 15.7±0.1216 сек в низкогорье до 12.7±0.1293 сек в высокогорье (p < 0.05). Уровень Д-димера варьировал от 164.9±1.179 нг/л в низкогорье до 170.4±1.319 нг/л в высокогорье, с достоверностью различий между всеми группами (p < 0.05). Фибриноген увеличивался от 3.27±0.0051 г/л в низкогорье до 4.18±0.0107 г/л в высокогорье (p < 0.05), без значимых различий между низкогорьем и среднегорьем (p = 0.06).

Таблица 3.2.10.1 ‒ Показатели ангиотензина II и АПФ2 в исследуемых группах.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показатель | Низкогорье  (n=96) | Среднегорье  (n=96) | Высокогорье  (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 |

*Примечание:* Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ). 1 - p < 0,05 между низко- и среднегорьем, 2 - p < 0,05 между средне- и высокогорьем, 3 - p< 0,05 между низко- и высокогорьем.

Уровень ангиотензина II значительно варьировал в зависимости от высоты. В низкогорье он составил 7,81±0,29 пг/мл, в среднегорье — 7,48±0,17 пг/мл, а в высокогорье достиг 10,27±0,33 пг/мл. Различия между высокогорьем и другими регионами были статистически значимы (p < 0,05), что свидетельствует о гипоксически индуцированном усилении активности ангиотензиновой системы. Концентрация ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) была максимальной в низкогорье — 38,1±0,71 пг/мл, снижалась в среднегорье до 21,8±0,48 пг/мл и составляла 25,6±0,13 пг/мл в высокогорье. Значимые различия выявлены между низкогорьем и высокогорьем (p < 0,05), а также между среднегорьем и высокогорьем (p < 0,05).

**3.3 Показатели ментального здоровья у пациентов с COVID-19 в период заболевания.**

Анализ данных показывает, что с возрастом увеличивается процент респондентов с хроническими заболеваниями. В младших возрастных группах процент составляет 4,4%, в старших - до 80,2%. Все возрастные группы применяют самоизоляцию и соблюдение личной гигиены как основные меры профилактики COVID-19 (от 12,5% до 65,4%). Социальные сети (от 28,4% до 62,7%) и новостные порталы (от 9,9% до 49,7%) являются основными источниками информации. Высокий уровень реактивной тревожности был наиболее выражен в группе 55-64 лет (63,9%), а низкий - в группе 36-45 лет (5,5%). Средний уровень тревожности был наиболее распространен в группе 17-25 лет (42%). Что касается личностной тревожности, самый высокий уровень также наблюдался в группе старше 65 лет (70,2%).

**3.4 Концепция дисбаланса ангиотензиновой системы в изучаемых регионах.**

Исследование особенностей COVID-19 в высокогорьях использовало модель "рыбьих костей" для выявления ключевых аспектов:

1. Клинико-лабораторное проявление COVID-19 связано с дефицитом контррегуляции АПФ2 и особенностями эффекта ангиотензина II.
2. Воспалительная реакция обусловлена продукцией дополнительного ангиотензина II и его влиянием на ИЛ-6 через рецепторы ангиотензина 1 типа.
3. Свёртывающая система крови активизирована из-за повреждения эндотелия под воздействием ИЛ-6 и ангиотензина II.
4. Дисбаланс электролитов связан с дизрегуляцией РААС при COVID-19.
5. Ментальное состояние может ухудшаться из-за высоких концентраций ангиотензина II, стимулирующих стресс и реактивность симпатической нервной системы.

Эти аспекты подчёркивают необходимость адаптировать стратегии лечения и профилактики в условиях высокогорий, где проявления COVID-19 могут иметь свои особенности.

Общая концепция влияния SARS-CoV-2 на ангиотензиновую систему можно разделить на три основные оси:

А) Ось: АПФ - Ангиотензин II - Рецептор ангиотензина 1 типа. SARS-CoV-2 стимулирует продукцию ИЛ-6, что в свою очередь увеличивает уровень ангиотензина II. Этот процесс активирует РААС, влияет на нейромедиаторы, фосфолипазу и гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к усилению воспалительных процессов при условии дефицита контррегуляторных механизмов.

Б) Ось: АПФ2 - Ангиотензин 1-7 - Рецептор ангиотензина 2 типа. АПФ2 обеспечивает контррегуляцию, включая снижение артериального давления и влияние на симпатическую нервную систему. При воздействии SARS-CoV-2 происходит дефицит АПФ2, что ослабляет его защитные функции.

В) Ось: АПФ2 - Ангиотензин 1-7 - Mas-рецептор. Mas-рецепторы на мембранах тромбоцитов и пневмоцитов играют ключевую роль в регуляции агрегации тромбоцитов и защите пневмоцитов от повреждений. Уменьшение активности этой оси при COVID-19 способствует увеличению агрегации тромбоцитов и ухудшению состояния пневмоцитов.

В условиях высокогорья ангиотензин II играет ключевую роль в развитии и поддержании воспалительного процесса (рисунок 3.4.3.1). Взаимодействуя с рецепторами ангиотензина 1 типа на мембранах пневмоцитов, он вызывает их дисфункцию и интоксикацию, привлекая иммунные клетки в очаг воспаления. Это активирует пролиферацию лимфоцитов и усиливает воспалительный ответ. Ангиотензин II также стимулирует выделение цитокинов, что поддерживает и усиливает воспаление.

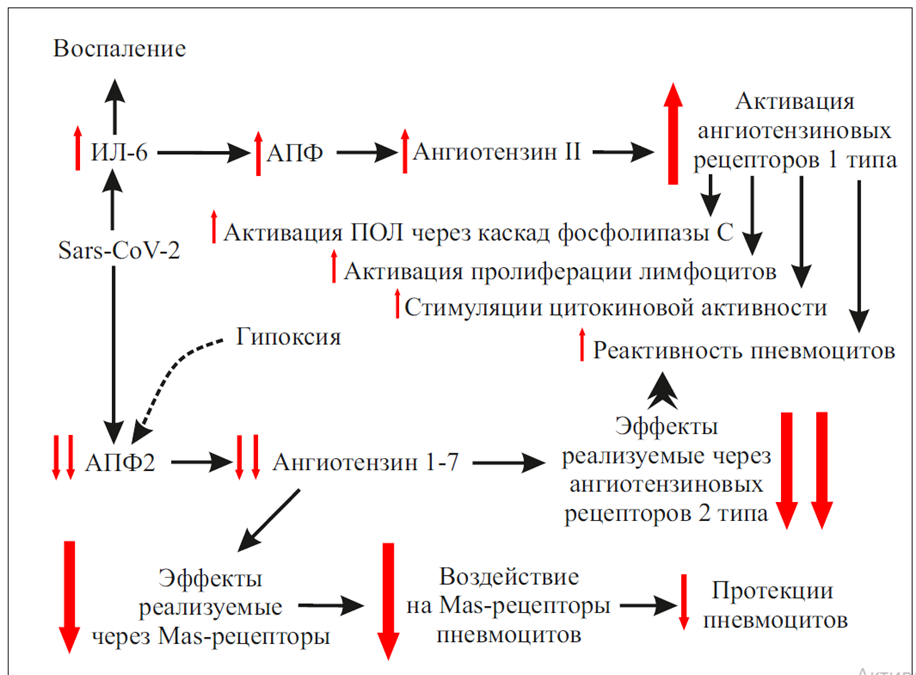


Рисунок 3.4.3.1 ‒ Механизм становления воспалительной реакции в условиях гипоксической гипоксии.

В условиях высокогорья активация свертывающей системы крови при COVID-19 обусловлена комплексом факторов, включая действие ИЛ-6 на эндотелий сосудов и основной эффект ангиотензина II через рецептор 1 типа. Ангиотензин II увеличивает сопротивляемость сосудистой стенки и способствует застою в малом круге кровообращения, что создаёт благоприятные условия для активации свертывания крови. Недостаток АПФ2 снижает воздействие на Mas-рецепторы на мембранных тромбоцитах, что способствует их агрегации. Так же у больных COVID-19 в высокогорных регионах наблюдается электролитный дисбаланс, преимущественно вызванный повышением уровня ангиотензина II и альдостерона. Это приводит к изменениям в обмене натрия и калия в почечных канальцах, что отражается в лабораторных показателях.

Дефицит АПФ2 при COVID-19 замедляет контррегуляторный эффект через рецепторы ангиотензина 2 типа, усиливая регуляторные и ослабляя контррегуляторные свойства системы. Гипоксия усиливает дефицит АПФ2, что усугубляет эти изменения в организме пациентов.

Изучение ментального состояния у исследуемых групп выявило высокую реактивность симпатической нервной системы, что оказывает влияние на их соматическое здоровье. Мы предполагаем, что ангиотензин II, взаимодействуя с нейромедиаторами, стимулирует эту реактивность, что отражено в показателях ментального здоровья. Активация стрессовых путей через увеличение синтеза альдостерона также играет роль в этом процессе.

Ангиотензин II оказывает влияние на кровоток в головном мозге, что усиливает общий дисбаланс. Все эти факторы вместе формируют основу для развития ментальных расстройств. Мы полагаем, что воздействие SARS-CoV-2 на ангиотензиновую систему сыграло ключевую роль в этом расстройстве ментального здоровья исследуемых пациентов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. COVID-19 в условиях высокогорья проявляет клинические и лабораторные особенности, свидетельствующие об усилении патологических проявлений, что указывает на активацию дополнительных регуляторных механизмов.
2. Воспалительные реакции, связанные с дисбалансом ангиотензиновой системы, проявляются через активацию ангиотензина II и его воздействие на рецепторы типа 1, стимулируя выработку цитокинов. Этот механизм создает порочный круг, усугубляя воспаление при дефиците АПФ2 и Мас-рецепторов.
3. Сдвиги в системе свертывания крови у жителей высокогорья проявляются в активации процесса свертывания под воздействием ИЛ-6 и ангиотензина II, что усиливает токсические эффекты на эндотелий сосудов и увеличивает способность тромбоцитов к агрегации.
4. Изменения показателей электролитов у исследуемых из высокогорья объясняются реакцией на альдостерон, который активируется ангиотензином II через рецепторы типа 1, вызывая дисбаланс по натрию и калию.
5. Ментальное состояние исследуемых групп отражает высокую реактивность симпатической нервной системы под влиянием стимуляции выработки ИЛ-6 и ангиотензина II. Это приводит к формированию тревожного состояния и усиливает отягощение психического здоровья под воздействием негативной информации от СМИ.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Адаптация лечения COVID-19 в высокогорных регионах  
   На основе полученных данных предложены изменения в протоколах лечения, включая коррекцию антикоагулянтной и оксигенотерапии для пациентов, проживающих в условиях низкого атмосферного давления.
2. Разработаны подходы для восстановления пациентов после COVID-19, включая меры по улучшению ментального здоровья, особенно актуальные для высокогорных регионов.
3. Результаты исследования интегрированы в образовательные программы медицинских вузов, что помогает готовить специалистов с учетом особенностей работы в экстремальных климатических условиях.
4. Внедрение новых методов мониторинга, таких как анализ цитокинового профиля и состояния свертывающей системы крови, позволяет точнее определять тяжесть заболевания.
5. Использование результатов исследования позволит снизить затраты на лечение и сократить число осложнений.
6. Дальнейшие исследования климатических факторов  
   Необходимо изучить влияние других параметров окружающей среды, таких как температура, влажность и ультрафиолетовое излучение, на течение COVID-19.
7. Изучение механизмов дисбаланса ангиотензиновой системы и перекисного окисления липидов открывает возможности для создания таргетных препаратов.

**СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

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 (ACE2) 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 АПФ2 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 АПФ2 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 (ACE2), 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 ACE2 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 ACE2 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.

Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.

Бумага офсетная. Тираж 50 экз.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»

720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92