



**Дополнительная программа кандидатского экзамена
по специальности 14.03.03 – патологическая физиология
по медицинским наукам соискателя Алымкулова Аргена Тургуновича**

Содержание дополнительной программы

Обзор эпидемиологии и распространения COVID-19. Основные клинические проявления и течение заболевания. Анализ эпидемиологических данных о распространении COVID-19 с учетом факторов риска и морбидности в различных регионах мира. Оценка влияния ангиотензиновой системы на особенности эпидемиологии и клинический ход заболевания. Важность понимания патофизиологических механизмов для эффективного лечения и профилактики. Роль ангиотензиновой системы в регуляции кровяного давления и гомеостаза. Функции ангиотензинов и их воздействие на сосудистую систему и органы. Обзор данных исследований о влиянии COVID-19 на ангиотензиновую систему. Патофизиологические механизмы воздействия вируса на ангиотензиновую систему и их последствия. Значение рецептора ACE2 в инфекции COVID-19. Влияние вируса SARS-CoV-2 на экспрессию и функции рецептора ACE2. Обзор существующих и потенциальных методов лечения, направленных на модуляцию ангиотензиновой системы. Перспективы развития новых лекарственных препаратов и терапевтических стратегий на основе ангиотензиновой системы. Клинические особенности COVID-19 у пациентов с нарушениями ангиотензиновой системы. Рекомендации по диагностике и лечению COVID-19 с учетом патофизиологических особенностей. Анализ клинических случаев с применением знаний о патофизиологических механизмах при COVID-19 и ангиотензиновой системе. Разработка стратегий лечения и профилактики на основе учебного материала. Сводные выводы о роли ангиотензиновой системы в патогенезе COVID-19. Перспективы дальнейших исследований и клинических исследований в этой области.

Обзор основных биомаркеров, связанных с ангиотензиновой системой и COVID-19. Роль лабораторных исследований в оценке состояния ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19 и их прогностическое значение. Детальный анализ молекулярных путей, по которым вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с компонентами ангиотензиновой системы. Изучение влияния

этого взаимодействия на патогенез COVID-19 и терапевтические стратегии. Изучение патологических изменений, вызванных воздействием COVID-19 на органы и ткани, связанные с ангиотензиновой системой. Оценка последствий этих изменений для клинической практики и стратегий лечения. Рассмотрение влияния ангиотензиновой системы на иммунный ответ организма при COVID-19. Оценка потенциала иммуномодулирующих терапий, направленных на ангиотензиновую систему, для лечения COVID-19.

Список литературы:

1. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):586-590.
2. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659.
3. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(5):H1084-H1090.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
5. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875-879.
6. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659.
7. Vaduganathan M, McMurray JJV, Vardeny O, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
9. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263.
10. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e016219.
11. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21):4825-4844.

12. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-637.
14. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation Research*. 2016;118(8):1313-1326.
15. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659.
16. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2012;345:e4260.
17. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
19. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875-879.
20. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
21. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-637.
22. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation Research*. 2016;118(8):1313-1326.
23. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e016219.
24. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21):4825-4844.

25. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *Journal of Pathology*. 2011;225(4):618-627.
26. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 2020;81(5):537-540.
27. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1105-1108.
28. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260.
29. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659.
30. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-637.
31. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation Research*. 2016;118(8):1313-1326.
32. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21):4825-4844.
33. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *Journal of Pathology*. 2011;225(4):618-627.
34. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 2020;81(5):537-540.
35. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1105-1108.
36. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260.
37. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 2020;81(5):537-540.
38. Chen D, Li X, Song Q, et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*. 2020.
39. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454.

40. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. Journal of Travel Medicine. 2020;27(3):taaa041.

Полезные ссылки:

- Всемирная организация здравоохранения. (2021). COVID-19: год взгляда вперед - Отчет о здоровье в мире 2021. Женева: Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-march-2021>
- Министерство здравоохранения Кыргызстана. Протокол лечения COVID-19. Официальный веб-сайт Министерства здравоохранения Кыргызстана. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://med.kg/clinicalProtocolRubrikator/fRgk_IwBD-nEgpt-sgge
- World Health Organization. (2022). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-march-2022>

Вопросы:

1. Что такое COVID-19, и какие клинические проявления этого заболевания?
2. Какую роль играет ангиотензиновая система в регуляции организма?
3. Какие основные компоненты входят в ангиотензиновую систему?
4. Какой механизм заражения включает в себя вирус SARS-CoV-2?
5. Какова роль рецептора ACE2 в патогенезе COVID-19?
6. Какие лекарственные препараты влияют на ангиотензиновую систему и могут быть потенциально полезны при COVID-19?
7. Какова роль рецептора ACE2 в патогенезе COVID-19?
8. Какие основные биомаркеры связаны с ангиотензиновой системой и COVID-19?
9. Как ангиотензиновая система влияет на иммунный ответ организма при COVID-19?
10. Каковы основные клинические особенности COVID-19 у пациентов с нарушениями ангиотензиновой системы?
11. Какие методы лечения COVID-19 могут направлены на модуляцию ангиотензиновой системы?
12. Какие клинические изменения в органах и тканях вызывает воздействие COVID-19 на ангиотензиновую систему?
13. Какова роль ангиотензиновой системы в этических аспектах лечения COVID-19?
14. Какие социокультурные факторы могут повлиять на распространение COVID-19 с учетом патофизиологических особенностей?

15. Что такое ACE2, и как его выражение изменяется при COVID-19?
16. Какие механизмы взаимодействия вируса с ангиотензиновой системой могут быть ключевыми для патогенеза COVID-19?
17. Какие патологические изменения вызывает вирус SARS-CoV-2 в ангиотензиновой системе?
18. Какие основные принципы лечения COVID-19 при нарушениях ангиотензиновой системы?
19. Какие методы диагностики могут использоваться для оценки состояния ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19?
20. Каковы перспективы развития новых лекарственных препаратов для лечения COVID-19 на основе ангиотензиновой системы?
21. Какие факторы риска связаны с развитием тяжелых форм COVID-19 при нарушениях ангиотензиновой системы?
22. Какие методы иммуномодуляции могут использоваться для лечения COVID-19 с учетом воздействия на ангиотензиновую систему?
23. Как ангиотензиновая система взаимосвязана с риском развития тромбозов и воспалительных процессов при COVID-19?
24. Какие клинические аспекты могут определять выбор терапевтической стратегии при COVID-19 с учетом патофизиологических особенностей?
25. Какие последствия могут иметь изменения в ангиотензиновой системе для долгосрочных последствий COVID-19?
26. Какие молекулярные пути взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с ангиотензиновой системой могут быть ключевыми для разработки новых терапевтических стратегий?
27. Какие клинические исследования могут помочь более полно понять роль ангиотензиновой системы в патогенезе COVID-19?
28. Какие эффекты может оказывать COVID-19 на экспрессию генов, связанных с ангиотензиновой системой?
29. Какие факторы могут определять эффективность терапии COVID-19 при использовании препаратов, воздействующих на ангиотензиновую систему?
30. Какие методы молекулярной биологии могут использоваться для изучения взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с ангиотензиновой системой?
31. Как ангиотензиновая система взаимосвязана с возникновением патологических изменений в легких при COVID-19?
32. Какие механизмы регуляции ангиотензиновой системы могут быть нарушены при COVID-19?
33. Какие механизмы регуляции ангиотензиновой системы могут быть нарушены при COVID-19?
34. Какие факторы могут определять индивидуальную чувствительность к COVID-19 на фоне нарушений ангиотензиновой системы?

35. Какие методы могут использоваться для моделирования взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с ангиотензиновой системой в лабораторных условиях?
36. Какие механизмы взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с ангиотензиновой системой могут быть ключевыми для разработки вакцин и противовирусных препаратов?
37. Какие механизмы регуляции ангиотензиновой системы могут быть нарушены при COVID-19?
38. Как ангиотензиновая система взаимосвязана с возникновением патологических изменений в сердечно-сосудистой системе при COVID-19?
39. Какие методы могут использоваться для оценки состояния ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19 в условиях клинической практики?
40. Какие методы могут использоваться для оценки функционального состояния ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19?
41. Какие механизмы могут быть ответственны за повышенную чувствительность к COVID-19 у пациентов с нарушениями ангиотензиновой системы?
42. Какие факторы могут определять эффективность лечения COVID-19 с использованием препаратов, воздействующих на ангиотензиновую систему?
43. Какие методы могут использоваться для мониторинга состояния ангиотензиновой системы в динамике заболевания COVID-19?
44. Какие факторы риска могут связаны с развитием осложнений при COVID-19 на фоне нарушений ангиотензиновой системы?
45. Какие методы диагностики могут использоваться для выявления нарушений ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19?
46. Какие методы могут использоваться для оценки риска развития осложнений COVID-19 при нарушениях ангиотензиновой системы?
47. Как ангиотензиновая система взаимосвязана с возникновением тромбозов и воспалительных процессов при COVID-19?
48. Какие клинические особенности могут определять выбор терапевтической стратегии при COVID-19 с учетом состояния ангиотензиновой системы?
49. Какие факторы могут влиять на эффективность методов лечения COVID-19 при использовании препаратов, воздействующих на ангиотензиновую систему?
50. Какие методы могут использоваться для оценки эффективности лечения COVID-19 с использованием препаратов, воздействующих на ангиотензиновую систему?
51. Какие методы могут использоваться для предотвращения осложнений при COVID-19 на фоне нарушений ангиотензиновой системы?

52. Как ангиотензиновая система взаимосвязана с возникновением воспалительных процессов и осложнений при COVID-19?
53. Какие клинические аспекты могут определять выбор терапевтической стратегии при COVID-19 с учетом состояния ангиотензиновой системы?
54. Какие факторы могут влиять на выбор методов лечения COVID-19 при нарушениях ангиотензиновой системы?
55. Какие методы могут использоваться для ранней диагностики нарушений ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19?
56. Какие клинические аспекты могут определять выбор терапевтической стратегии при COVID-19 с учетом состояния ангиотензиновой системы?
57. Какие методы могут использоваться для оценки функционального состояния ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19?
58. Какие клинические изменения могут наблюдаться у пациентов с нарушениями ангиотензиновой системы при COVID-19?
59. Как ангиотензиновая система взаимосвязана с развитием осложнений при COVID-19?
60. Какие факторы риска могут определять эффективность методов лечения COVID-19 при использовании препаратов, воздействующих на ангиотензиновую систему?

Председатель комиссии:

Д.м.н., профессор

В.П. Алексеев

Секретарь комиссии:

Ученый секретарь МВШМ, к.б.н.

Ш.Ю. Айсаева

Дата: 09.04.2024 года

