ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Калматова Романбека Калматовича на диссертационную работу Алымкулова Аргена Тургуновича на тему: «Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: патологическая физиология – 14.03.03.

I. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными задачами.

Пандемия COVID-19 остаётся глобальной проблемой здравоохранения, однако влияние климатогеографических факторов на её течение изучено фрагментарно. Для Кыргызской Республики, где значительная часть населения проживает в высокогорье (до 3000 м над уровнем моря), понимание механизма адаптации организма к сочетанию SARS-CoV-2-инфекции и гипобарической гипоксии имеет прямое практическое значение.

Работа диссертанта обоснованно увязывает локальную эпидемиологическую ситуацию (разные показатели заболеваемости и летальности по регионам — см. введение, стр. 12–15) с изменениями патогенетических механизмов. Детальное изучение угнетения ACE2-оси, активации ПОЛ и цитокинового профиля в условиях разных высот даёт фундамент для разработки адаптированных клинических протоколов и национальных рекомендаций по лечению и реабилитации пациентов с COVID-19. Таким образом, тема полностью соответствует приоритетным направлениям медицинской науки и задачам укрепления здоровья населения Кыргызстана.

Диссертантом поставлена цель: выявить патофизиологические механизмы развития COVID-19 у пациентов в различных климатогеографических регионах Кыргызстана (низко-, средне- и высокогорья)

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик медициналык академиясы
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
ВХОДЯЩИЙ № 161
"11" 06 2025 ж.г.

для решения которой определены четкие задачи.

II. Степень обоснованности и достоверности результатов (научных положений) выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

В настоящем исследовании использованы комплексные клинико-лабораторные, иммунологические, биохимические и инструментальные методы для оценки влияния высотной гипоксии на течение COVID-19. Работа проводилась в три этапа: формирование и описание выборки, сбор клинических и лабораторных данных и их статистическая обработка.

Объектом исследования стали 600 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19, поступивших в период с марта 2020 по декабрь 2022 г. в три профильных медицинских учреждения Кыргызстана, расположенных на различной высоте над уровнем моря: a) низкогорье (г. Бишкек, 800–1000 м), b) среднегорье (г. Каракол, 1000–2500 м) и c) высокогорье (Нарынская область, 2500–3000 м). Предметом исследования явились клинико-лабораторные, иммунологические и психоэмоциональные особенности течения COVID-19 в этих высотных регионах.

Включены взрослые пациенты в возрасте 18–55 лет с единственным лабораторным подтверждением SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обязательным условием был местный адрес регистрации (проживание не менее 5 лет в соответствующей высотной зоне), что позволило учесть долговременную адаптацию к гипоксии. Исключены пациенты с тяжёлыми хроническими заболеваниями (кардиоваскулярные, бронхо-лёгочные, метаболические), иммунодефицитами, онкологией, недавними операциями (< 6 мес.), беременные и лица старше 55 лет, чтобы минимизировать влияние сопутствующих факторов на изучаемые параметры.

Сбор анамнеза и объективное обследование проводились по единому протоколу ВОЗ и приказам Министерства здравоохранения КР. У всех пациентов регистрировали дату появления симптомов, тяжесть течения (по шкале WHO

Clinical Progression Scale), наличие коморбидности. Измерения жизненно важных функций (температура тела, частота дыхательных движений, SpO□, ЧСС, АД) выполнялись на приёме и на 3-й, 7-й, 14-й дни от начала заболевания. Оценка неврологического статуса включала краткую шкалу когнитивных нарушений (MoCA) и шкалу астенического синдрома.

Клинико-лабораторное обследование включало определение числа: лейко-, нейтро-, лимфоцитов, эозинофилов, СОЭ крови на автоматическом гематологическом анализаторе, протромбиновый и активированный частичный тромбопластиновый индекс, МНО, D-димер, тромбиновое время на коагулометре; АЛТ, АСТ, КФК, креатинин, мочевина, С-реактивный белок, ферритин методом спектрофотометрии.

Для оценки иммунного статуса определяли концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α) в плазме крови методом количественного иммуноферментного анализа (ELISA, дозирующие наборы с чувствительностью 0,5 пг/мл).

Оксидантный статус оценивали путём измерения уровня гидроперекисей липидов и кетодиенов с расчётом оксидантного индекса (соотношение прооксидантных и антиоксидантных факторов). Для этого применяли метод тиобарбитуровой кислоты, стандартизованный на эталоне малонового диальдегида. Содержание ACE2 и Ang II определяли в сыворотке крови методом ELISA с наборами, валидированными для человека.

Параллельно с физическим обследованием оценивали психоэмоциональное состояние пациентов при помощи шкалы Спилберга (оценка тревожности). Опросы проводились на 7-й и 14-й дни заболевания для выявления динамики эмоционального реагирования.

Полученные данные обработаны с помощью пакета SPSS 26.0. Для описательной статистики рассчитаны средние (M) и стандартные отклонения (SD). Межгрупповые сравнения проводили с помощью t-теста Стьюдента (для нормального распределения) или U-теста Манна–Уитни (для непараметрических

Clinical Progression Scale), наличие коморбидности. Измерения жизненно важных функций (температура тела, частота дыхательных движений, SpO□, ЧСС, АД) выполнялись на приёме и на 3-й, 7-й, 14-й дни от начала заболевания. Оценка неврологического статуса включала краткую шкалу когнитивных нарушений (MoCA) и шкалу астенического синдрома.

Клинико-лабораторное обследование включало определение числа: лейко-, нейтро-, лимфоцитов, эозинофилов, СОЭ крови на автоматическом гематологическом анализаторе, протромбиновый и активированный частичный тромбопластиновый индекс, МНО, D-димер, тромбиновое время на коагулометре; АЛТ, АСТ, КФК, креатинин, мочевина, С-реактивный белок, ферритин методом спектрофотометрии.

Для оценки иммунного статуса определяли концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α) в плазме крови методом количественного иммуноферментного анализа (ELISA, дозирующие наборы с чувствительностью 0,5 пг/мл).

Оксидантный статус оценивали путём измерения уровня гидроперекисей липидов и кетодиенов с расчётом оксидантного индекса (соотношение прооксидантных и антиоксидантных факторов). Для этого применяли метод тиобарбитуровой кислоты, стандартизованный на эталоне малонового диальдегида. Содержание ACE2 и Ang II определяли в сыворотке крови методом ELISA с наборами, валидированными для человека.

Параллельно с физическим обследованием оценивали психоэмоциональное состояние пациентов при помощи шкалы Спилберга (оценка тревожности). Опросы проводились на 7-й и 14-й дни заболевания для выявления динамики эмоционального реагирования.

Полученные данные обработаны с помощью пакета SPSS 26.0. Для описательной статистики рассчитаны средние (M) и стандартные отклонения (SD). Межгрупповые сравнения проводили с помощью t-теста Стьюдента (для нормального распределения) или U-теста Манна–Уитни (для непараметрических

критериев). Корреляционный анализ реализован методом Пирсона или Спирмена, многофакторный регрессионный анализ — для выявления независимого влияния высоты над уровнем моря и тяжести COVID-19 на ключевые маркеры. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Международной высшей школы медицины (протокол № 12 от 15.02.2020). Все участники исследования давали подробное информированное согласие, включающее сведения о цели, методах и потенциальных рисках.

III. Степень новизны научных результатов (положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Алымкуловаа Аргена Тургуновича впервые в масштабном клинико-лабораторном исследовании продемонстрирован целый ряд оригинальных положений, существенно расширяющих представления о патогенезе COVID-19 в условиях высотной гипоксии. Автор впервые количественно оценил содержание ACE2 и Ang II в сыворотке крови пациентов, проживающих в трех высотных зонах (800–1000 м, 1000–2500 м и 2500–3000 м). На основании ELISA-анализов установлено достоверное снижение уровня ACE2 на 25 % у высокогорных пациентов по сравнению с низкогорной группой ($p < 0,01$) и компенсаторное повышение Ang II (стр. 104–107). Это позволило автору заключить, что гипобарическая гипоксия способствует сдвигу в патогенетической оси, что коррелирует с более тяжёлым течением COVID-19 и требует адаптации фармакотерапии с учётом этой дисбалансировки.

Диссертантом применён метод Гаврилова и Мишкорудной для оценки гидроперекисей липидов и ключевых кетодиенов в динамике заболевания. Полученные данные (стр. 81–84) свидетельствуют о значимом увеличении оксидантного индекса у пациентов высокогорья (ИО = $1,8 \pm 0,3$) против $1,2 \pm 0,2$ в низкогорной группе ($p < 0,05$). Это открытие подчёркивает роль ПОЛ как целевого маркёра для ранней диагностики и прогнозирования тяжести COVID-19 в горных районах.

Впервые получены статистически значимые данные о росте уровней D-димера и уменьшении протромбинового времени у высокогорных больных (среднее увеличение D-димера на 35 %, $p < 0,01$; сокращение ПВ на 12 %, $p < 0,05$) (стр. 98–101). Эти результаты подтверждают гиперкоагуляционные тенденции, обусловленные сочетанным воздействием SARS-CoV-2 и гипобарических условий, и обосновывают необходимость более раннего начала антикоагулянтной терапии.

Автор проанализировал взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина IL-6 и результатами опросников PHQ-9 и GAD-7. Выявлена прямая линейная зависимость ($r = 0,62$; $p < 0,01$) между уровнем IL-6 > 15 пг/мл и выраженностью депрессивных симптомов на 14-й день заболевания (стр. 110–113). Это открытие подчёркивает важность интеграции психотерапевтических мероприятий в ведение пациентов с COVID-19, особенно в горных регионах.

IV. Подтверждение, опубликованных в печати основных результатов исследований, соответствие автореферата содержанию диссертации.

По теме диссертации автором опубликовано 9 научных работ. Автореферат оформлен и издан соответственно современным требованиям и отражает содержание диссертационной работы.

V. Соответствие содержание диссертации специальности, по которой она представляется к защите.

Диссертационная работа соответствует специальности 14.03.03 - патологическая физиология, учитывая, что описаны механизмы поражения, активации иммунитета, метаболические и сосудистые нарушения при COVID-19 в горных регионах.

VI. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Работа оформлена согласно требованиям, НАК ПКР и не имеет принципиальных замечаний.

1. Возможно в разделе диссертации «Практическая значимость

полученных результатов» была необходимость более подробно описать метод оценки психоэмоционального состояния исследуемых.

2. Возможно объединить таблицы в разделе 3.1. в целях оптимизации текста.

VII. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям «Положения о прядке присуждения ученых степеней» НАК при Президенте Кыргызской Республики.

Диссертационная работа Алымкулова Аргена Тургуновича на тему: «Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья», является законченным самостоятельным научным исследованием, содержащим новые сведения о патогенетических механизмах и особенностей течения COVID-19 в разных высотных регионах, отвечает требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, а автор достоин искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Декан Международного
медицинского факультета
Ошского государственного
университета
д.м.н., доцент **Р. К. Калматов**

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН БИЛИМ БЕРҮҮ ЖАНА ИЛИМ МИНИСТРЛИГИ • МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ • ОШ ШААРЫ • ГОРОД ОШ
КАДРЛАР БӨЛҮМҮ
ОТДЕЛ КАДРОВ

Ош МУ
Тастыктаймын
2025 ж. « 9 » июня
Кадрлар болумунун башчысы Турдубаева Г.