

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперта диссертационного совета Д.14.23.691 при Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева и при Ошском государственном университете Сыдыгалиева Кылычбека Сулкайдаровича, доктора медицинских наук, профессора - по диссертационной работе 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. Эксперт, рассмотрев диссертацию, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право совету принимать диссертацию к защите.

Диссертационная работа Алымкулова А.Т. на тему "Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья" является комплексным исследованием, которое органично вписывается в рамки специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Тема работы соответствует современным вызовам медицинской науки, включая изучение фундаментальных механизмов патогенеза вирусных инфекций, их адаптацию к различным климатогеографическим условиям и разработку новых подходов к их диагностике и лечению.

Работа обоснованно использует принципы и методы патологической физиологии, включая исследование системной адаптации организма к гипоксии, динамики воспалительных процессов, изменений в гемостазе и электролитном обмене. Автор демонстрирует глубокое понимание теоретической базы и навыки применения современных методов исследования, что соответствует квалификационным требованиям к работам данной направленности.

2. Цель исследования.

Целью диссертации является выявить патофизиологические механизмы развития COVID-19 у пациентов в различных климатогеографических регионах Кыргызстана (низко-, средне- и высокогорья).

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

1. Провести сравнительный анализ частоты, клинико-лабораторных и иммунологических особенностей течения COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья.
2. Выяснить патогенетические механизмы изменения ангиотензиновой, коагуляционной систем и перекисное окисление липидов, как адаптационные особенности в условиях высокогорья.

3. Оценить ментальное состояние пациентов с COVID-19 и выявить взаимосвязь психоэмоциональных нарушений между клинико-лабораторными и иммунопатогенетическими параметрами в условиях низко-, средне- и высокогорья.

Все задачи соискателем решены последовательно и методически обоснованно. Использованы современные диагностические подходы, включая ПЦР, определение цитокинового профиля, биохимические и коагулологические исследования, а также стандартизированные опросники для оценки ментального состояния. Методы исследования соответствуют задачам, выполнены на базе сертифицированных лабораторий с использованием валидированных методик. Статистическая обработка проведена с применением актуального программного обеспечения.

2.1. Оценка возможности достижения цели согласно поставленным задачам.

Цель диссертационного исследования А.Т. Алымкулова — комплексное изучение клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей течения COVID-19 в зависимости от высотной зоны проживания — была сформулирована чётко и научно обоснованно. Для её достижения автором были поставлены конкретные задачи, охватывающие весь спектр необходимых направлений: от анализа эпидемиологических показателей и клинических проявлений до изучения молекулярных механизмов (ACE2, ПОЛ, коагулопатии) и оценки психоэмоционального состояния пациентов.

Каждая из задач логично вытекает из цели, находится в содержательной взаимосвязи с другими, и в совокупности охватывает все ключевые аспекты исследуемого явления. Применённые методы — верификация диагноза ПЦР, использование современных биохимических и иммунологических тестов, стандартизированных шкал оценки ментального состояния и надёжной статистической обработки — являются адекватными и достаточными для получения достоверных результатов. Использование стратифицированной выборки из 600 пациентов, проживающих в трёх климатогеографических зонах, обеспечивает необходимую репрезентативность и позволяет сопоставимо решать задачи.

Таким образом, все этапы исследования, включая отбор материала, его лабораторную и инструментальную обработку, а также логическую интерпретацию полученных данных, находятся в строгом соответствии с поставленными задачами и обеспечивают реальную и полноту достижение заявленной цели диссертации.

2.2. Соответствие методов исследования задачам диссертации.

В рамках диссертационного исследования применен комплекс методов, направленных на всестороннюю оценку патогенетических механизмов и клинических проявлений COVID-19 у пациентов в условиях высокогорья. Выбор методов обусловлен поставленными задачами исследования, их научной обоснованностью и практической применимостью.

Для оценки общего состояния пациентов и выявления системных изменений, связанных с инфекцией COVID-19, использовались следующие лабораторные методы: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, цитокиновый профиль пациентов, показатели перекислого окисления липидов, показатели ангиотензина II и ангиотензинпревращающий фермент 2 типа.

Применение данных анализов позволило определить тяжесть заболевания, выявить потенциальные осложнения и установить связь между лабораторными показателями и клиническими проявлениями COVID-19 в высокогорных условиях.

Для оценки поражения легочной ткани и определения степени выраженности патологии использовались: рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография (КТ) легких, УЗИ. Использование этих методов обеспечивало точность диагностики пневмонии, ассоциированной с COVID-19, и позволяло проводить динамическое наблюдение за пациентами.

Для изучения воспалительных реакций и иммунного ответа организма применялся анализ цитокинового профиля. Основное внимание уделялось концентрации интерлейкинов (IL-6, IL-10), фактора некроза опухолей (TNF- α) и других провоспалительных маркеров. Полученные данные позволили оценить степень выраженности цитокинового шторма и определить его влияние на клиническое течение заболевания.

С учетом возможных последствий COVID-19 на нервную систему и психоэмоциональное состояние пациентов были использованы стандартизированные психометрические тесты. Эти тесты позволяли выявить тревожные и депрессивные расстройства, когнитивные нарушения и посттравматические изменения у пациентов после перенесенного заболевания.

Для повышения надежности и достоверности результатов исследования была проведена статистическая обработка данных с использованием современных методов: описательная статистика, корреляционный анализ, регрессионный анализ, анализ достоверности различий. Применение сертифицированного оборудования, аккредитованных лабораторий и валидированных методик подтверждает точность полученных данных и их соответствие поставленным научным задачам. Все методы исследования подобраны в

Диссертационная работа А.Т. Алымкулова отличается выраженной научной новизной, заключающейся в формулировке и экспериментальной верификации ряда ранее не исследованных аспектов патогенеза COVID-19 в условиях высокогорной гипоксии. Впервые на репрезентативной клинической выборке проведён комплексный сравнительный анализ течения заболевания у пациентов, проживающих в низко-, средне- и высокогорье, с учётом широкого спектра клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических и психоэмоциональных параметров.

К числу научно новых положений следует отнести:

- формулировку гипотезы о высотной-зависимой модуляции патогенеза COVID-19, реализующейся через дисрегуляцию ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2) и связанных с ним метаболических путей;
- выявление достоверных различий в уровнях провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), показателях перекисного окисления липидов (МДА) и факторов коагуляции (D-димер, фибриноген) в зависимости от высоты проживания;
- установление корреляционной взаимосвязи между выраженностью психоэмоциональных нарушений и тяжестью иммунологических и гематологических изменений, что позволяет рассматривать нейроиммунные взаимодействия как важнейшее звено патогенеза в условиях высокогорья;
- предложена оригинальная трактовка феномена “патологической адаптации” при COVID-19 у лиц, длительно проживающих в условиях гипоксии.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов.

Достоверность полученных в диссертации научных результатов обоснована как методологической корректностью всех этапов исследования, так и воспроизводимостью данных, подтверждённых статистической значимостью.

Во-первых, выборка из 990 пациентов была стратифицирована в соответствии с трёхуровневой моделью: низкогорье (до 1000 м), среднегорье (1000–2000 м) и высокогорье (более 2000 м над уровнем моря). Пациенты были отобраны на основании единых критериев включения и исключения, при этом у всех диагноз COVID-19 был лабораторно подтверждён методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Во-вторых, лабораторные исследования проводились с использованием сертифицированного оборудования и реактивов, соответствующих международным стандартам, в условиях клинико-диагностических лабораторий, аккредитованных при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Применённые методы включают: биохимические (АЛТ, АСТ, МДА), иммунологические (определение IL-6, TNF- α , IgG, IgM),

коагулологические (D-димер, АЧТВ, фибриноген) и инструментальные (сатурация, ЧСС, КТ-индекс) показатели.

В-третьих, оценка психоэмоционального состояния проводилась с применением валидизированных шкал, адаптированных для русскоязычной и кыргызскоязычной популяции. Все данные были обработаны с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, многофакторного анализа, ROC-кривых и корреляционного моделирования.

Достоверность выводов подтверждается высокой статистической значимостью полученных различий ($p < 0,05$), а также согласованностью результатов с уже имеющимися теоретическими представлениями, что обеспечивает их валидность.

3.3. Теоретическое значение работы.

Теоретическое значение диссертационного исследования А.Т. Алымкулова заключается в его вкладе в расширение и конкретизацию современных представлений о патогенезе новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, с учётом модифицирующего влияния климатогеографических факторов, прежде всего — высокогорной гипоксии. Впервые продемонстрировано, что патогенетические механизмы, такие как дисбаланс ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2), оксидативный стресс, цитокиновая дисрегуляция и коагулопатии, имеют не только общие закономерности, но и специфические вариации в зависимости от высотной зоны проживания пациента.

Работа обогащает научную теорию патофизиологии инфекционных заболеваний, предложив концепцию «патологической адаптации» — состояния, при котором компенсаторно-приспособительные механизмы организма, выработанные в условиях хронической гипоксии, становятся источником дополнительной уязвимости при остром инфекционном процессе. Таким образом, автор выходит за пределы традиционного описания клинических феноменов, предлагая системный подход, интегрирующий данные о молекулярных, клеточных и поведенческих изменениях при COVID-19 на фоне гипоксии.

3.4. Соответствие квалификационному признаку.

Диссертационная работа Алымкулова Аргена Тургуновича на тему: «Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья», соответствует требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, направленным на присуждение представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: патологическая физиология – 14.03.03. Полученные результаты обладают значительной научной и прикладной ценностью.

4. Практическая значимость полученных результатов.

Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций для диагностики и лечения COVID-19 с учетом климатогеографических особенностей. Внедрение результатов в клиническую практику позволяет:

- Оптимизировать подходы к антикоагулянтной терапии в условиях гипоксии.
- Корректировать электролитный баланс с учетом специфики высокогорных регионов.
- Улучшить методы реабилитации пациентов, включая психозмоциональную поддержку.

Разработанные подходы могут быть интегрированы в национальные и международные протоколы лечения, что имеет важное значение для медицинской практики в странах с гористой местностью.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат диссертации отражает ключевые положения и выводы работы, а также структурно и содержательно соответствует требованиям, предъявляемым к подобным научным документам. Описание методов, результатов и практических рекомендаций представлено четко и последовательно.

6. Замечания.

1. Список использованной литературы не соответствует требованиям НАК ПКР. В списке литературы мало русскоязычных авторов и авторов из Кыргызской Республики. Необходимо исправить согласно Инструкции по оформлению диссертаций и авторефератов. Дополнить литературный обзор данными из русскоязычных источников и Кыргызской Республики.

2. По требованиям НАК ПКР список литературы оформляется в алфавитном порядке с первостепенным указанием русскоязычных источников, что не отражено в диссертационной работе.

3. В «Содержание» ссылки на страницы оформлены не требованиям.

4. Нет авторов кыргызских ученых которые исследовали COVID-19. Работа выполняется в Кыргызской Республике и в сравнительном аспекте.

5. Страницы 11-12, статистика Кыргызстана. Ссылка на число зараженных и летальных исходов. Чья статистика, а то написано «заглавие с экрана», нет авторов?

6. Стр. 12, таблица 1.2.1 Эпидемиологические показатели COVID-19 в странах ближнего и дальнего зарубежья (нет авторов, чья статистика?)

7. Стр. 16, Патогенетический механизм, развивающийся при COVID-19 (автор чья схема?).

8. Стр. 38, повторяется информация со страницы 34.

9. Стр. 40, повторяется информация со страницы 35.

10. Стр. 45, ПОЛ определяли методом В.В. Говрилова и М.К. Мишкорудной (1983), нет ссылки на источник в списке использованной литературы.

11. Стр. 48, ссылка на источник №43 не соответствует заявленному тексту: «Коэффициент летальности от COVID-19 в Кыргызстане составил 1.49, что сравнимо с показателями РФ и на 0.3 расчетных показателей ниже летальности в Индии».

12. Таблица 3.1.1. Эпидемиологическое распространению COVID-19 по регионам Кыргызстана, значения необходимо указать в процентном выражении и показатель достоверности.

13. Стр. 50-51, таблицы 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, и 3.1.5 – уточнить необходимость указания критерия достоверности или предоставить методику расчета показателей с определением цели и постановки указанных таблиц.

14. Стр. 71-74, таблица 3.2.5.1 не соответствуют лейкоцитам и лимфоцитам в норме, ввиду их незначительного повышения относительно референтных значений.

15. Стр. 81, нет рисунков рентгенологических картин подтверждающих поражение легких в исследуемых группах.

16. Стр. 107-108, заключение исправить согласно правилам оформления диссертаций и указать процентное соотношение относительно результатов исследования.

Вопросы:

1. Стр. 91, таблицы 3.3.1 и 3.3.2. По каким параметрам оценивались определили тревожность?

7. Предложения.

В качестве **ведущей организации** предлагаю Андижанский медицинский институт, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

В качестве **официального оппонента** назначить доктора медицинских наук, доцента Калматова Романбека Калматовича, декана международного медицинского факультета Ошского государственного университета (специальность по автореферату 14.03.03 – патологическая физиология)

1. Изменение показателей антиоксидантов и противовоспалительных цитокинов у больных с калькулезным холециститом / М. Молдоев, Р. Калматов, Ч.

Азамат Уулу, Ж. Д. Абдуллаева // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 8. – С. 188-193. – DOI 10.33619/2414-2948/81/24.

2. Respiratory tract disorders associated with changes of the mucous membrane in workers often exposed to pathological and toxic factors / E. T. Topchubaeva, Z. B. Imetova, A. K. Turusbekova [et al.] // Journal of Environmental Treatment Techniques. – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. 1581-1585. – DOI 10.47277/JETT/1585.

В качестве **официального оппонента** назначить кандидата медицинских наук, заведующего кафедрой патологической физиологии и патологической анатомии Ферганского медицинского института общественного здоровья Хамракулова Тулкина Зокировича (специальность по автореферату 14.03.03 – патологическая физиология).

1. **Khamrakulov, T. Z.** Features of microcirculatory liver disorders on the background of hemorheological disorders in the development of hypoxic and hemic hypoxia / R. M. Shermatov, T. Z. Khamrakulov, B. Z. Ismoilov [et al.] // Archivarius. – 2021. – Vol. 7, No. 1(55). – P. 8-13.
2. **Khamrakulov, T. Z.** Evaluation of the Impact of ACE2 and Angiotensin II on Pathological Processes in COVID-19: A Literature Review // New Day in Medicine. – 2024. – № 12(74). – С. 990-994.

8. Рекомендации.

1. Привести список литературы в соответствие с требованиями НАК ПКР, добавить больше русскоязычных источников и работ кыргызских авторов, а также расширить литературный обзор данными из них.

2. Оформить список литературы в алфавитном порядке, начиная с русскоязычных источников.

3. Исправить оформление ссылок на страницы в разделе «Содержание» согласно требованиям.

4. Включить в работу исследования кыргызских ученых по COVID-19, учитывая сравнительный аспект.

5. Уточнить источник статистики на стр. 11-12, добавить корректную ссылку на официальный источник.

6. В таблице 1.2.1 указать авторов и источник данных по эпидемиологическим показателям COVID-19.

7. Указать источник или автора схемы патогенетического механизма на стр. 16.

8. Устранить повторяющуюся информацию на стр. 34 и 38.
9. Устранить повторяющуюся информацию на стр. 35 и 40.
10. Добавить ссылку на метод В.В. Гаврилова и М.К. Мишкорудной (1983) в список литературы.
11. Проверить ссылку №43 на стр. 48 и скорректировать текст в соответствии с источником.
12. В таблице 3.1.1 указать значения в процентном выражении и добавить показатель достоверности.
13. Для таблиц 3.1.2–3.1.5 уточнить необходимость указания критерия достоверности или добавить методику расчета.
14. Проверить данные таблицы 3.2.5.1 (стр. 71-74) на соответствие референтным значениям лейкоцитов и лимфоцитов, скорректировать при необходимости.
15. Добавить рентгенологические изображения, подтверждающие поражение легких в исследуемых группах (стр. 81).
16. Внести корректировки в заключение (стр. 107-108), привести его в соответствие с правилами оформления диссертаций и указать процентное соотношение результатов исследования.

9. Заключение.

Выбранная тема диссертации актуальна. Суть и содержание вполне диссертательны, т.е. есть научная новизна и логично вытекающие выводы. Приведенные замечания по тексту диссертации вполне устранимы и не принципиальны.

Диссертационная работа Алымкулова Аргена Тургуновича на тему: «Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных с COVID-19 в условиях низко-, средне- и высокогорья», является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, посвященным актуальной проблеме реабилитации. Имеет научно-практическую новизну по восстановительной медицине в области реабилитации, что соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней» НАК при Президенте Кыргызской Республики, п. 11, раздел 2.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.23.691 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и при Ошском государственном университете принять диссертацию 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.

Эксперт:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной хирургии и
оперативной хирургии
им. академика Мамакеева М. М.
Кыргызской государственной
медицинской академии
им. И. К. Ахунбаева



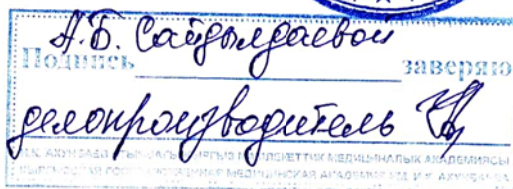
К. С. Сыдыгалиев

Подпись эксперта комиссии заверяю:

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 14.23.691
К.М.Н., доцент



А.Б. Сайдылдаева



Дата: 11.02.2025г.