

О перспективах применения тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19

О.А.Громова^{1,2} ✉, И.Ю.Торшин^{1,2}, А.Г.Чучалин³

¹ Институт фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2

² Центр технологий хранения и анализа больших данных на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Важность постоянной поддержки систем врожденного противовирусного иммунитета обусловлена в т. ч. новой коронавирусной инфекцией COVID-19. **Целью** исследования явился систематический анализ публикаций, посвященных исследованиям применения витаминов группы В для поддержки иммунитета и реабилитации пациентов с COVID-19. **Материалы и методы.** Выполнен интеллектуальный анализ сверхбольших данных (*big data*) при помощи специальных вычислительных методов анализа «больших данных» биомедицинских публикаций, основанных на топологической теории sentiment-анализа медицинских текстов, индексируемых базами данных *PubMed* / *MEDLINE*. **Результаты.** Низкая обеспеченность витаминами группы В способствует формированию у пациента хронических коморбидных патологий и существенно отягощает клиническое течение COVID-19. Важность повышения обеспеченности витаминами группы В при COVID-19 обусловлена поддержанием энергетического и кислородного метаболизма, прямыми противовирусными эффектами витаминов (снижение репликации SARS-CoV-2), компенсацией хронических коморбидных патологий (тромбоэмболия, нарушения функции печени и почек, сахарный диабет (СД), полинейропатии), отягощающих течение COVID-19; снижением гипергомоцистеинемии и хронического асептического воспаления; ингибированием карбоангидраз, при котором улучшается кислородный обмен в легких; увеличением клиренса лактата крови и профилактикой сепсиса. **Заключение.** Посредством улучшения миелинизации обонятельных сенсорных нейронов витамин В₁₂ способствует преодолению anosмии, которая встречается у 80 % пациентов с COVID-19. Короткие курсы (до 2–3 нед.) высокодозной парентеральной терапии тиамин, пиридоксин и цианокобаламином могут быть использованы в комплексе терапевтических мероприятий для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, особенно пожилых, лиц с полигиповитаминозом, СД, гипергомоцистеинемией, тромбофилией и высоким риском развития сепсиса. Пероральная терапия тиамин, пиридоксин и цианокобаламином рациональна в рамках проведения реабилитационных мероприятий у лиц, уже перенесших COVID-19 и столкнувшихся с его последствиями в виде клинических признаков недостатка витаминов группы В.

Ключевые слова: кислородный обмен, коронавирусная пневмония, микронутриенты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175).

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О перспективах применения тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 355–363. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363

On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19

Olga A. Gromova^{1,2} ✉, Ivan Yu. Torshin^{1,2}, Alexander G. Chuchalin³

¹ Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Control”, Russian Academy of Sciences: ul. Vavilova 44, build. 2, Moscow, 119333, Russia

² Center for storing and analyzing big data, National Center for Digital Economy, Moscow State University M.V.Lomonosov: Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University): ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The new coronavirus infection COVID-19 has highlighted the importance of ongoing support for innate antiviral immunity systems. **The aim.** Conduct a systematic review of publications on the research of the use of B vitamins to support immunity and rehabilitation of patients with COVID-19. **Methods.** Intelligent analysis of so-called Big Data and special computational methods for analyzing Big Data of biomedical publications, based on the topological theory of sentiment analysis of medical texts from PubMed/MEDLINE. **Results.** Low levels of B vitamins contribute to chronic comorbidities and aggravate the clinical course of COVID-19 significantly. Increasing the supply of B vitamins in COVID-19 patients is

essential for the maintenance of energy and oxygen metabolism; the direct antiviral effects of vitamins (reduction of SARS-CoV-2 replication); compensation of chronic comorbidities (thromboembolism, impaired liver and kidney functions, diabetes mellitus, polyneuropathy), which aggravate the course of COVID-19; reducing hyperhomocysteinemia and chronic aseptic inflammation; inhibiting carbonic anhydrases to improve oxygen metabolism in the lungs, and increasing the clearance of lactate from the blood and preventing sepsis. **Conclusion.** By improving myelination of the olfactory sensory neurons, vitamin B₁₂ can help overcome anosmia, which occurs in 80% of COVID-19 patients. Short courses (up to 2 – 3 weeks) of high-dose parenteral therapy with thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin can be used as a part of a complex of therapeutic measures to improve clinical outcomes in patients with COVID-19, especially in elderly patients with polyhypovitaminosis, diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia, thrombophilia, and high risk of sepsis. Oral therapy with thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin is justified as a part of rehabilitation measures after COVID-19 in patients who have faced its consequences in the form of clinical signs of vitamin B vitamin deficiency.

Key words: oxygen metabolism, coronavirus pneumonia, micronutrients.

Conflict of interest. A conflict of interest has not been declared by the authors.

Funding. The article was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (project No.20-12-00175).

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 355–363 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363

Оптимальный статус питания является важным фактором защиты от вирусных инфекций. Практика общественного здравоохранения, включающая гигиенические меры (мытьё рук, ношение масок, дистанцирование) и вакцинацию, помогает снизить распространение инфекций. Тем не менее глобальное бремя коронавирусной инфекции велико, что обуславливает необходимость дополнительных мер для поддержания врожденного противовирусного иммунитета. Согласно фундаментальным и клиническим данным, витамины А, В₁, В₆, В₁₂, С, D, Е, фолаты, микроэлементы (цинк, железо, селен, магний, медь) и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота) играют важную и дополняющую роль в поддержке систем врожденного и приобретенного иммунитета [1].

Витамины группы В характеризуются эффектами, важными для поддержания состояния пациентов с COVID-19. По результатам системно-биологического анализа показано, что, например, **тиамин**

необходим для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), кроветворения и репарации клеток и тканей. **Пиридоксин**-зависимые белки протеома необходимы для метаболизма аминокислот, синтеза АТФ, нейротрансмиттеров и клеточных мембран, витамин В₁₂, обладающий антитромботическими и нейропротективными свойствами, — для метаболизма липидов, кроветворения. Выявлены также многочисленные синергичные взаимодействия между витаминами В₁, В₆, В₁₂ [2].

Витамины группы В способствуют активации врожденного и приобретенного иммунного ответа, снижению уровня провоспалительных цитокинов, улучшению дыхательной функции, поддержанию целостности эндотелия, предотвращению гиперкоагуляции [3].

Особенно важно подчеркнуть **противовирусные эффекты витаминов группы В**. Анемия и дефицит витаминов С, D, В₆, В₁₂, фолатов и цинка ассоциированы с нарушениями иммунитета, большей частотой и тяжестью респираторных инфекций у пожилых боль-



Рисунок. Основные эффекты тиамина, пиридоксина, цианокобаламина при COVID-19

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат.

Figure 1. The main effects of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in patients with COVID-19

ных [4]. Целесообразно использование витамина В₁₂ в профилактике гриппа [5]. Пантотеновая кислота, пиридоксин и тиамин способствуют более быстрому образованию антител к вирусу гриппа [6].

Включение в фармакотерапию COVID-19 витаминов группы В важно также потому, что большинство препаратов стимулируют выраженные ятрогенные потери витаминов, прежде всего – витамина В₆. Например, при клиническом применении ингибиторов циклооксигеназы нарушается метаболизм витамина В₆ [7], а антибактериальные, эстрогеновые препараты, иммуноподавляющие средства способствуют резкому выведению производных витамина В₆ [8].

Прием витаминов группы В при COVID-19 может осуществляться внутрь и парентерально. При приеме внутрь усвоение витаминов происходит в тонкой кишке и зависит от состояния микробиома кишечника. Ассоциированный с COVID-19 дисбиоз кишечника и легких приводит к усилению воспалительных реакций и стимулирует развитие «цитокинового шторма» через повышение активности *Toll*-рецепторов. В последнем случае не только облегчается инвазия коронавируса через стенку тонкой кишки, но и резко снижается усвояемость витаминов из кишечного транзита [9], поэтому при COVID-19, протекающем на фоне дисфункции кишечника, целесообразно парентеральное введение витаминов.

Одно из актуальных направлений современной фармакологии – целевая доставка лекарственных препаратов к месту действия. В частности, для витамина В₁₂ наиболее сложной, но в то же время крайне важной является задача его доставки в костный мозг, нервные клетки и т. д. В этом направлении инициирован ряд исследований, в частности, успешно выполнено инкапсулирование витамина В₁₂ в полимерные капсулы микронного размера [10].

Целью работы явились систематизация и анализ данных результатов фундаментальных и клинических исследований витаминов группы В при COVID-19 и других вирусных инфекциях (прежде всего гриппа), а также оценка участия в компенсации хронических коморбидных патологий (поражения печени и почек, сахарный диабет (СД), тромбофилия), отягощающих течение COVID-19, витаминов группы В.

Материалы и методы

Поиск информации для проведения систематического анализа проводился по базе данных *PubMed* и включал запросы по COVID-19 и вирусу гриппа по следующим ключевым словам: “*betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR influenza AND vitamin OR thiamine OR vitamin B₁ OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridox OR cyanocobalamin OR vitamin B₁₂ OR Cobalamin*” (1 943 ссылки); «влияние на функции печени» (*liver OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembol*) AND (*vitamin OR thiamine OR vitamin B₁ OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridox OR cyanocobalamin OR vitamin B₁₂ OR Cobalamin*) (46 501 ссылка); «высокогорный отек легких» (*Altitude sickness OR acute mountain sickness OR high altitude OR Chronic mountain*

sickness) (20 397 ссылок). Данные выборки литературы анализировались посредством методов топологического анализа данных, представленных на сайтах www.antifake-news.ru и www.bigdata-mining.ru

Результаты и обсуждение

Витамины группы В и COVID-19: результаты фундаментальных и клинических исследований

Витамины группы В ингибируют репликацию коронавируса SARS-CoV-2. При помощи хемореактивного скрининга 2 752 препаратов по анатомо-терапевтической-химической классификации выявлены 20 микронутриентов, которые характеризуются умеренными противовирусными свойствами. Наибольшими противовирусными эффектами отличались ретиноиды, цитруллин, пантетин (производное витамина В₃), биотин (витамин В₇) и тиоктовая кислота. Другие витамины группы В (никотинамид, пиридоксин, рибофлавин и тиамин) также проявляли умеренные противовирусные эффекты [10].

По данным биохимических исследований показано, что витамин В₁₂ может ингибировать РНК-полимеразную активность вирусного белка nsp12, участвующего в репликации SARS-CoV-2. В структуре nsp12 сайт связывания витамина В₁₂ перекрывается с таковым РНК, поэтому витамин В₁₂ может ингибировать активность вирусной РНК-полимеразы [11].

Оценены терапевтические перспективы использования тиамин для торможения «цитокинового шторма», сопровождающегося повышением провоспалительной активности Т-лимфоцитов Th-17. Одним из ключевых событий, приводящих к развитию «цитокинового шторма», является гиперактивация клеток Th-17 [12]. У пациентов с провоспалительным профилем крови (больные алкоголизмом) при лечении тиамин (200 мг в сутки в течение 3 нед.) наблюдалось снижение повышенного уровня провоспалительного интерлейкина (IL)-17, повышение уровня противовоспалительного IL-22 и снижение провоспалительного ответа макрофагов. Применение тиамин в дозах 79–474 мг в сутки может являться эффективной и безопасной мерой профилактики «цитокинового шторма» при COVID-19 [13].

В патофизиологии гипервоспаления при COVID-19 важную роль играет избыточная активация *Toll*-рецепторов липополисахаридных антигенов [14]. В эксперименте применение смеси витаминов В₁, В₂, РР, В₅, В₆, В₁₂ и С способствовало предотвращению у животных с моделированной липополисахарид-галактозаминовой острой респираторной дисфункцией от развития полиорганной недостаточности. Применение витаминов сопровождалось снижением уровней IL-6 и фактора некроза опухоли-α, а также ослаблением повреждений тканей печени и легких по данным гистологического исследования [15].

При включении витаминов группы В в комплексную фармакотерапию при COVID-19 отмечено существенное улучшение клинических исходов при амбулаторном лечении больных (*n* = 320; возраст –

51 ± 14 лет). Для пациентов с заболеванием средней тяжести в комплексную терапию были включены ингаляции симпатомиметического препарата (альбутерол) и глюкокортикостероида (будесонид), внутривенное введение тиамин (500 мг), сульфата магния (4 г), фолатов (1 000 мкг) и витамина В₁₂ (1 000 мкг). В результате такого лечения госпитализация потребовалась только 6 (1,9 %) из 320 пациентов; 1 (0,3 %) больной скончался [16]. Потребность в госпитализации и смертность от COVID-19, как правило, в несколько раз выше. Таким образом, при раннем назначении амбулаторной терапии, включающей тиамин и витамин В₁₂, отмечается снижение случаев госпитализации и смертности.

По данным когортного исследования показано, что при комбинировании витамина D (1 000 МЕ в сутки), магния (150 мг в сутки *per os*) и витамина В₁₂ (500 мкг в сутки) у пациентов старше 50 лет снижался риск перехода COVID-19 из средней в тяжелую форму. Прием витаминов назначался лицам, которые на момент поступления не нуждались в кислородной терапии. Без приема витаминов необходимость назначения кислородной терапии во время госпитализации возникла в 61,5 % случаев, а при использовании витаминов – в 17,6 % (отношение шансов (ОШ) – 0,13; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,03–0,59; $p = 0,006$) [17].

Участие витаминов группы В в компенсации хронических коморбидных патологий, отягощающих течение COVID-19

При наличии у пациента, страдающего COVID-19, ряда хронических заболеваний риск тяжелого течения и летального исхода повышается. Коронавирусная инфекция провоцирует усиление коагуляции крови, нарушения функции печени и гипертрофический ответ («цитокиновый шторм» в различных органах). Факторы риска смерти от COVID-19 включают наличие у пациента СД 2-го типа (СД-2), ишемической болезни сердца, ожирения, цереброваскулярных патологий, артериальной гипертензии. Наличие хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых лиц. Витамины группы В способствуют частичной компенсации коморбидных патологий [14]. В частности, повышение обеспеченности организма витаминами группы В необходимо для профилактики дисфункции печени, тромбофилии и последствий СД.

Противодействие поражениям печени и почек

По результатам систематического анализа взаимосвязей между витаминным статусом и состоянием печени показано, что витамины В₁, РР, В₆, В₁₂, А, С, Е, фолаты и др. обладают значительными гепатопротективными свойствами [18].

Тиамин является одним из важных кофакторов синтеза АТФ. Недостаточность тиамин вызывает снижение АТФ в печени, уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов и холестерина в крови и, напротив,

увеличение лактата в крови, способствует уменьшению экспрессии глюкокиназы и синтазы жирных кислот в печени на фоне увеличения экспрессии карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и фосфоенолпируват-карбоксихиназы, что указывает на нарушения гликолиза, синтеза жирных кислот, β-окисления и глюконеогенеза [19]. Дефицит тиамин наблюдается при вирусном гепатите С и алкогольном поражении печени [20], т. н. печеночной энцефалопатии [21]. В эксперименте [22] при приеме тиамин снижалась гепатотоксичность свинца.

При ограничении потребления **витамина В₆** в рационе питания ухудшается синтез жирных кислот в клетках печени человека (линия HepG2) [23], при приеме пиридоксала ухудшается синтез олеиновой и арахидоновой жирных кислот, но повышаются синтез омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и липидный профиль. Пиридоксин необходим для поддержки метаболизма других микронутриентов, проявляющих гепатопротективные свойства, – фолатов, витамина В₃ (никотинамид), магния, селена, молибдоптерина [2] и снижения воспалительного поражения печени [24, 25].

У крыс с декстран-индуцированным колитом недостаточность фолатов и **витамина В₁₂** в диете вызывает макровезикулярный стеатогепатит, сопровождающийся активацией сигнального пути NF-κB, IL-1β, хемотаксиса белка повышением моноцитов MCP1 и снижением противовоспалительного IL-10 [26, 27]. В эксперименте показан гепатопротективный эффект витамина В₁₂ при провоспалительном поражении печени [28]. В клиническом исследовании показано, что уровни фолатов в сыворотке крови, зависящие от В₁₂, ассоциированы с тяжестью стеатогепатита ($n = 200$) [29]. Установлена взаимосвязь между уровнем витамина В₁₂ в сыворотке крови и выраженностью неалкогольной жировой болезни печени [30], а также положительные эффекты смеси витаминов D₃, В₁₂ и магния на функцию почек [31].

Противодействие тромбофилии

Известно, что COVID-19 провоцирует развитие тромбофилии или усиливает уже имеющийся у пациента протромботический профиль крови. При среднем и тяжелом течении COVID-19 у пациентов повышается склонность к образованию микротромбов в сосудах легких, которые с током крови достигают сосудов мозга, сердца, почек, печени, что усугубляет формирование полиорганной патологии.

Дефицит витаминов В₆, В₁₂, принципиально необходимых для метаболизма фолатов (витамин В₉), приводит к гипергомоцистеинемии, которая является фактором риска тяжелых форм тромбофилии (особенно при хирургических вмешательствах) [32]. По результатам метаанализа эпидемиологических исследований подтверждено, что понижение уровня фолатов и витамина В₁₂ является независимым фактором риска венозных тромбозов [33]. Гипергомоцистеинемия и низкий уровень **витамина В₁₂** являются факторами риска цереброваскулярного тромбоза [34], который повышается при длительном пребывании

на большой высоте (перелет в самолете, дельтоплане, воздушном шаре, пребывание в горах на высоте > 2 000 м над уровнем океана), при этом витамины, способствующие снижению уровня гомоцистеина, полезны для предотвращения формирования тромбов при нахождении человека в высокогорных условиях [35]. При дотациях витаминов В₁₂ (1 мг в сутки), В₆ (3 мг в сутки) и фолиевой кислоты (5 мг в сутки) снижались уровни гомоцистеина, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 [35]. При назначении **витамина В₆** улучшался метаболизм и микроциркуляция у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени [36]. По данным крупномасштабного рандомизированного исследования с участием пациентов с венозным тромбозом ($n = 2\,506$) и группы контроля ($n = 2\,506$) при дотациях витаминов риск венозного тромбоза снижался на 37 % (ОШ – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,57–0,70) [37].

Противодействие последствиям сахарного диабета

Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с наличием у пациента СД. Характерная для СД-2 гипосаливация, обуславливающая ощущение сухости во рту, способствует усилению роста вирусных патогенов, в т. ч. SARS-CoV-2 [38]. Витамины группы В способствуют нормализации обмена жиров и углеводов, тем самым частично компенсируя СД-2.

По данным анализа протеомных эффектов **витамина В₆**, связывающегося с белками в виде пиридоксаль-5-фосфата выявлено, что витамин В₆ необходим для метаболизма аминокислот и синтеза АТФ (ответ на гипоксию, митохондриальный матрикс, метаболизм 2-оксоглутарата, пирувата и др.) По результатам клинических исследований показана перспективность препаратов пиридоксина для снижения воспаления, профилактики СД и сердечно-сосудистой патологии [2]. **Витамин В₁₂** оказывает положительное воздействие на метаболизм жиров (липопротеинов, холестерина), катаболизм короткоцепочечных жирных кислот, пищеварение, а дефицит витамина В₁₂ является потенциально изменяемым фактором риска COVID-19 [39]. **Тиамин** способствует снижению гиперлактемии, что важно для оксигенации при течении SARS-CoV-2 на фоне СД [40].

Высотные болезни как частичная аналогия коронавирусной пневмонии и роли тиамина

Высотные болезни (высотная гипоксия, особенно высотный отек легких) могут служить частичным аналогом COVID-19, особенно на ранних стадиях. Многие из начальных симптомов COVID-19 (например, затрудненное дыхание, гипоксия крови) настолько напоминают высокогорный отек легких (ВОЛ), что необходима дифференциальная диагностика этих состояний.

Например, при сравнительном анализе ВОЛ и COVID-19 с помощью компьютерной томографии учитывались размер, количество, расположение, распределение, плотность и морфология поражения легких. Одиночные или множественные очаги непрозрач-

ности по типу «матового стекла» определялись с помощью компьютерной томографии и при ВОЛ, и при COVID-19. В то же время на ранних стадиях заболевания только для COVID-19 характерны фиброзные утолщения межлобулярных перегородок (т. н. *crazy paving pattern* – «сумасшедший паттерн мощения»). При развитии обеих патологий при ВОЛ отмечается увеличение облакообразных теней, в то время как при COVID-19 с большей вероятностью формируются поражения легких, параллельные направлению плевры, и бронхоэктазы, что может использоваться при дифференциальной диагностике [41].

Препаратом первого выбора для профилактики высотной болезни (Т70.2 по МКБ-10 «Другое и не уточненное влияние большой высоты») является ацетазоламид, ингибитор карбоангидразы, усиливающий вентиляцию легких. Если у альпинистов в анамнезе отмечен ВОЛ, то рекомендуется нифедипин – сильное действующее сосудорасширяющее средство, снижающее давление в легочной артерии [42].

Ингибирование карбоангидраз в целом или специфическое ингибирование отдельных изоферментов карбоангидраз приводит к значительному метаболическому ацидозу вследствие усиления потерь бикарбоната почками. Возникающее при этом повышение парциального давления углекислого газа стимулирует центральные и периферические хеморецепторы, тем самым улучшает вентиляцию легких. Ингибирование карбоангидраз для респираторной стимуляции является общепринятой мерой профилактики острой горной болезни [43].

Витамины группы В (В₁, В₂, РР, В₆) участвуют в энергетическом метаболизме клеток, синтезе гемоглобина и других белков, переносящих кислород (В₆), развитии эритроцитов (В₆, В₉, В₁₂), важны для повышения обеспеченности тканей кислородом. Косвенно эти биохимические эффекты подтверждаются взаимосвязями между приемом витаминов и достигаемыми спортсменами результатами [44]. Еще в 1947 г. проведены исследования, по результатам которых показано влияние ограничительной диеты по тиамину и рибофлавинову на ухудшение переносимости высоты и физической работоспособности при парциальном давлении кислорода, соответствующем пребыванию человека на высоте 4000–5000 м над уровнем моря [45].

Важно отметить, что **тиамин и его производные ингибируют различные карбоангидразы: СА-I, СА-II и СА-VI**. Значения констант ингибирования для тиамина и нескольких его производных составили 0,38–2,27 мкМ – для СА-I, 0,085–0,784 мкМ – для СА-II и 0,062–0,593 мкМ – для СА-VI. Ингибирование СА-II и СА-VI производными тиамина сопоставимо с действием используемых в клинической практике ингибиторов карбоангидраз (сульфонамидэтоксоламид, зонисамид, ацетазоламид) [46].

Тиамин и противодействие сепсису

Возникающие при коронавирусной инфекции гипоксия и интоксикация приводят к депрессии энергетических ресурсов клеток различных тканей, что

является основой для формирования полиорганной недостаточности. Тиамин является важным адаптогеном клеток, т. к. поддерживает **синтез АТФ** (митохондриальная α -кетоглутарат-дегидрогеназа, цикл Кребса, пируватдегидрогеназа, оксоглутарат-дегидрогеназа), **метаболизм углеводов** (гликолиз, метаболизм глюкозы, транскетолаза), **жиров** (α -окисление жирных кислот), **аминокислот** (катаболизм аминокислот с разветвленной цепью) и **кровотворение** (транспорт фолатов, дифференцировка клеток при гемопоэзе) [2].

При крайней степени дезадаптации клеток вследствие выраженной гипоксии, вирусемии, интоксикации развивается системная воспалительная реакция, приводящая к сепсису и в дальнейшем – к септическому шоку. Септический шок подразумевает повышение лактата в плазме крови > 2 ммоль / л (несмотря на адекватную инфузионную нагрузку) и гипотензию (артериальное давление в среднем < 65 мм рт. ст.). Согласно концепции PIRO (*Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction*), факторами риска сепсиса являются нарушения иммунитета, пожилой возраст, мужской пол, ожирение, алкоголизм и полигиповитаминозы (в т. ч. дефициты тиамин и других витаминов группы В) [47].

По данным клинических исследований показано, что при воздействии тиамин в фармакологических дозах (сотни миллиграммов) проявляются противовоспалительные свойства и снижается риск развития сепсиса. Низкие концентрации тиамин в крови у детей ($n = 202$) при поступлении в реанимацию ассоциированы с повышением концентрации С-реактивного белка (> 20 мг / дл) (ОШ – 2,2; 95%-ный ДИ – 1,13–4,17; $p = 0,02$) [48].

При применении тиамин улучшался клиренс лактата и снижалась смертность у пациентов с септическим шоком. Состояние больных, получавших тиамин ($n = 123$), сравнивалось с таковым у не получавших ($n = 246$) указанный витамин. Тиамин применялся внутривенно в течение 24 ч после поступления в стационар (средняя доза – 500 мг на 1 внутривенное введение, курс – 3–5 введений). При таком режиме применения тиамин повышался клиренс лактата (ОШ – 1,31; 95%-ный ДИ – 1,00–1,70) и снижался уровень смертности в течение 4 нед. (ОШ – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,49–0,91) [49].

Воздействие тиамин на клиренс лактата может усиливаться витамином С (ОШ – 1,85; 95%-ный ДИ – 1,05–3,24) [50], поэтому для устранения сепсиса перспективно применять тиамин в составе сочетанной терапии, например, тиамин (200 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 4 дней или до выписки из отделения интенсивной терапии), витамин С (1 500 мг внутривенно каждые 6 ч) и гидрокортизон (50 мг каждые 6 ч в течение 7 дней или до выписки из интенсивной терапии с последующим снижением дозы в течение 3 дней) у пациентов с сепсисом. В отсутствие указанной терапии смертность при сепсисе составила 19 (40,4 %) из 47 больных, а при сочетанной терапии витаминами $B_1 + C +$ гидрокортизон данный показатель снизился до 4 (8,5 %) из 47 больных (ОШ – 0,13; 95%-ный ДИ – 0,04–0,48; $p = 0,002$). Оценка органной недоста-

точности, связанной с сепсисом, снизилась у всех пациентов при терапии витаминами $B_1 + C +$ гидрокортизон, прогрессирующей полиорганной недостаточности не наблюдалось ни у одного из пациентов. При терапии витаминами $B_1 + C +$ гидрокортизон также уменьшилось среднее время применения вазопрессоров (от $54,9 \pm 28,4$ (контроль) до $18,3 \pm 9,8$ ч; $p < 0,001$) [51].

Таким образом, витамины B_1 , B_6 и B_{12} представляют собой малоиспользуемый резерв для повышения адаптационных возможностей пациентов с COVID-19. В фармакологическом арсенале имеются лекарственные препараты, содержащие витамины группы В в дозах, превышающих суточную потребность здорового человека в десятки раз. Эти высокодозные препараты витаминов группы В обычно используются у лиц с неврологической или эндокринологической патологией. Воздействие витаминов групп В на обмен ацетилхолина, дофамина, серотонина и γ -аминомасляной кислоты, восстановление миелиновых оболочек нервов, торможение воспаления позволяет рассматривать их как перспективные препараты для терапии неврологических проявлений COVID-19. Кроме того, терапия витамином B_{12} способствует преодолению аносмии [52] – неврологического симптома, встречающегося у 80 % пациентов с COVID-19 [53].

По данным фундаментальных и клинических исследований показано, что высокие дозы витаминов группы В могут быть полезны также для патогенетической терапии коронавирусной инфекции. При терапии витаминами B_1 , B_6 и B_{12} замедляется репликация вирусов, проявляются гепатопротективные и противовоспалительные эффекты, снижается риск тромбофилии и «цитокинового шторма». Важные фармакологические эффекты тиамин заключаются в следующем:

- ингибирование карбоангидраз, способствующее преодолению гипоксии крови;
- противодействие развитию сепсиса (в частности, повышение клиренса лактата).

Эти жизненно важные эффекты использования витаминов группы В важны в первые дни заболевания, особенно при наличии у пациентов признаков хронического полигиповитаминоза В (СД-2, ожирение, тромбофилия, дисфункция печени и др.). В качестве инъекционного препарата может быть использован «Нейробион» (*Merck*, КГаА, Германия), в составе которого содержится тиамин (100 мг), пиридоксин (100 мг) и цианкобаламин (1 000 мкг) без добавления диэтиламина, бензилового спирта и лидокаина, который может стимулировать угнетение дыхания (особенно при гиперкопнии), головокружение, развитие аритмий [54].

Заключение

Полигиповитаминозы ассоциированы с нарушениями иммунитета и являются обязательными спутниками различных хронических заболеваний. COVID-19 развивается по 3 сценариям:

- бессимптомное течение;
- среднетяжелое течение (как обычное острое респираторное заболевание);

- тяжелое течение с формированием пневмонита, «цитокинового шторма» и полиорганной патологии.

Сценарий развития COVID-19 у конкретного пациента зависит не только от возраста, пола, группы крови (по системе АВ0), но и от общесоматического здоровья, зависящего от обеспеченности микронутриентами. В ряде стран витамины D и С уже введены в протоколы ведения пациентов с COVID-19, в то время как потенциал витаминов группы В пока в полной мере не оценен. Важность использования тиамин, пиридоксина и цианокобаламина при COVID-19 обусловлена поддержкой энергетического и кислородного метаболизма, противовирусными эффектами, компенсацией тромбоземболии, нарушений функции печени и почек, СД – патологий, отягощающих COVID-19 (см. рисунок). Кроме того, высокодозная терапия тиамин способствует ингибированию карбоангидраз (улучшается вентиляция легких), при этом за счет увеличения клиренса лактата из крови снижается смертность от сепсиса.

Высокодозная терапия витаминами группы В короткими курсами (1–3 нед.) отличается хорошим профилем безопасности и может быть рекомендована для включения в комплексную терапию при COVID-19. Терапия витаминами группы В особенно актуальна для пожилых лиц с целью устранения гипергомоцистеинемии, профилактики тромбофилии и нарушений углеводного обмена.

Литература / References

- Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1181. DOI: 10.3390/nu12041181.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; (1): 40–51. Доступно на: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7> / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. [Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome]. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017; (1): 40–51. Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7> (in Russian).
- Shakoor H., Feehan J., Mikkelsen K. et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2021; 144: 108–111. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.007.
- Hamer D.H., Sempertegui F., Estrella B. et al. Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly Ecuadorians. *J. Nutr.* 2009; 139 (1): 113–119. DOI: 10.3945/jn.108.095091.
- Thaller G. [Vitamin B₁₂ in the prevention of influenza]. *Munch Med. Wochenschr.* 1957; 99 (52): 1977–1978 (in German).
- Axelrod A.E., Hopper S. Effects of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR-8 in rats. *J. Nutr.* 1960; 72 (3): 325–330. DOI: 10.1093/jn/72.3.325.
- Chang H.Y., Tang F.Y., Chen D.Y. et al. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (6): 1440–1449. DOI: 10.3945/ajcn.113.064477.
- Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gromova O.A., Rebrov V.G. [Vitamins, macro- and microelements. Educational programs of the RSC of the UNESCO Institute of Microelements]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О. и др. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14 (5): 654–665. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179 / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O. et al. [COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2020; 14 (5): 654–665. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179 (in Russian).
- Maiorova L.A., Erokhina S.I., Pisani M. et al. Encapsulation of vitamin B₁₂ into nanoengineered capsules and soft matter nanosystems for targeted delivery. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2019; 182: 110366. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110366.
- Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B₁₂ may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*. 2020; 72 (10): 2112–2120. DOI: 10.1002/iub.2359.
- Barbieri A., Robinson N., Palma G. et al. Can beta-2-adrenergic pathway be a new target to combat SARS-CoV-2 hyperinflammatory syndrome? – Lessons learned from cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588724. DOI: 10.3389/fimmu.2020.588724.
- Vatsalya V., Li F., Frimodig J.C. et al. Therapeutic prospects for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: thiamine efficacy and safety, in-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *medRxiv*. 2020.08.23.20177501 [Preprint. Posted: August 25, 2020]. DOI: 10.1101/2020.08.23.20177501.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Micronutrients against coronaviruses]. Chuchalin A.G. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
- Uckun F.M., Carlson J., Orhan C. et al. Rejuveinix shows a favorable clinical safety profile in human subjects and exhibits potent preclinical protective activity in the lipopolysaccharide-galactosamine mouse model of acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 594321. DOI: 10.3389/fphar.2020.594321.
- Procter B.C., Ross C., Pickard V. et al. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020; 21 (4): 611–614. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.260.
- Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S. et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B₁₂ in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020; 79–80: 111017. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111017.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лисицына Е.Ю. Гепатопротекторные свойства витаминов в прекоцепции и при беременности. *Земский врач*. 2011; (4): 23–28. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatoprotekturnye-svoystva-vitaminov-v-pri-beremennosti/viewer> / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lisitsyna E.Yu. [Hepatoprotective properties of vitamins in preconception and during pregnancy]. *Zemskiy vrach*. 2011; (4): 23–28. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatoprotekturnye-svoystva-vitaminov-v-pri-beremennosti/viewer> (in Russian).
- Hernandez-Vazquez A.J., Garcia-Sanchez J.A., Moreno-Arriola E. et al. Thiamine deprivation produces a liver ATP deficit and metabolic and genomic effects in mice: Findings are parallel to those of biotin deficiency and have implications for energy disorders. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2016; 9 (5-6): 287–299. DOI: 10.1159/000456663.
- Levy S., Herve C., Delacoux E., Erlinger S. Thiamine deficiency in hepatitis C virus and alcohol-related liver diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (3): 543–548. DOI: 10.1023/a:1017907817423.
- Butterworth R.F. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab. Brain. Dis.* 2009; 24 (1): 189–196. DOI: 10.1007/s11011-008-9129-y.
- Wang C., Liang J., Zhang C. et al. Effect of ascorbic Acid and thiamine supplementation at different concentrations on lead toxicity in liver. *Ann. Occup. Hyg.* 2007; 51 (6): 563–569. DOI: 10.1093/annhyg/mem036.
- Zhao M., Ralat M.A., da Silva V. et al. Vitamin B-6 restriction impairs fatty acid synthesis in cultured human hepatoma (HepG2) cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304 (4): e342–351. DOI: 10.1152/ajpendo.00359.2012.
- Cheng C.P., Chen C.H., Kuo C.S. et al. Dietary choline and folate relationships with serum hepatic inflammatory injury markers in

- Taiwanese adults. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017; 26 (4): 642–649. DOI: 10.6133/apjcn.082016.03.
25. Hirsch S., Poniachick J., Avendano M. et al. Serum folate and homocysteine levels in obese females with non-alcoholic fatty liver. *Nutrition.* 2005; 21 (2): 137–141. DOI: 10.1016/j.nut.2004.03.022.
 26. Harb Z., Deckert V., Bressenot A.M. et al. The deficit in folate and vitamin B₁₂ triggers liver macrovesicular steatosis and inflammation in rats with dextran sodium sulfate-induced colitis. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 84: 108415. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108415.
 27. Veber D., Mutti E., Tacchini L. et al. Indirect down-regulation of nuclear NF-kappaB levels by cobalamin in the spinal cord and liver of the rat. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (6): 1380–1387. DOI: 10.1002/jnr.21599.
 28. Isoda K., Kagaya N., Akamatsu S. et al. Hepatoprotective effect of vitamin B₁₂ on dimethylnitrosamine-induced liver injury. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31 (2): 309–311. DOI: 10.1248/bpb.31.309.
 29. Xia M.F., Bian H., Zhu X.P. et al. Serum folic acid levels are associated with the presence and severity of liver steatosis in Chinese adults. *Clin. Nutr.* 2018; 37 (5): 1752–1758. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.021.
 30. Koplay M., Gulcan E., Ozkan F. Association between serum vitamin B₁₂ levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Investig. Med.* 2011; 59 (7): 1137–1140. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31822a29f5.
 31. van Kempen T.A.T.G., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320 (1): e2–6. DOI: 10.1152/ajpendo.00474.2020.
 32. Sato K., Morofuji Y., Horie N. et al. Hyperhomocysteinemia causes severe intraoperative thrombotic tendency in superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (5): 104633. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104633.
 33. Zhou K., Zhao R., Geng Z. et al. Association between B-group vitamins and venous thrombosis: systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012; 34 (4): 459–467. DOI: 10.1007/s11239-012-0759-x.
 34. Taheraghdam A.A., Dalirakbari N., Khalili M. et al. Hyperhomocysteinemia, low vitamin B12, and low folic acid: Are risk factors of cerebral vascular thrombosis in northwest Iran? *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21: 16. DOI: 10.4103/1735-1995.178755.
 35. Kotwal J., Kotwal A., Bhalla S. et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: A randomized field trial. *Thromb. Res.* 2015; 136 (4): 758–762. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.08.001.
 36. Pereira E.N.G.D.S., Silveiras R.R., Flores E.E.I. et al. Pyridoxamine improves metabolic and microcirculatory complications associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Microcirculation.* 2020; 27 (3): e12603. DOI: 10.1111/micc.12603.
 37. Vučković B.A., van Rein N., Cannegieter S.C. et al. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101 (3): 606–612. DOI: 10.3945/ajcn.114.095398.
 38. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020; 108: 104821. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821.
 39. Wee A.K.H. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – Is vitamin B₁₂ deficiency an accomplice? *Med. Hypotheses.* 2021; 146: 110374. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110374.
 40. Gonçalves S.E.A.B., Gonçalves T.J.M., Guarnieri A. et al. Association between thiamine deficiency and hyperlactatemia among critically ill patients with diabetes infected by SARS-CoV-2. *J. Diabetes.* 2021; 13 (5): 413–419. DOI: 10.1111/1753-0407.13156.
 41. Li W., Li K., Zhang N. et al. [Differential diagnosis of high altitude pulmonary edema and COVID-19 with computed tomography feature]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2020; 37 (6): 1031–1036. DOI: 10.7507/1001-5515.202007043 (in Chinese).
 42. Maggiorini M. [Prevention and therapy of altitude sickness]. *Ther. Umsch.* 1993; 50 (4): 221–227 (in German).
 43. Schöni M.H. [Inhibition of renal carbonic anhydrase as a respiratory stimulant – an obsolete indication?] *Ther. Umsch.* 2000; 57 (6): 351–354. DOI: 10.1024/0040-5930.57.6.351 (in German).
 44. Williams M.H. Vitamin supplementation and athletic performance. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 1989; 30: 163–191.
 45. Harris S.C., Ivy A.C., Friedemann T.E. Work at high altitude; the effect of training and dietary restriction of thiamin and riboflavin on altitude tolerance and physical efficiency for work at a simulated altitude of 15,000 feet. *Q. Bull. Northwest Univ. Med. Sch.* 1947 Summer; 21 (2): 135–151.
 46. Özdemir Z.Ö., Şentürk M., Ekinçi D. Inhibition of mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VI with thiamine and thiamine-like molecules. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2013; 28 (2): 316–319. DOI: 10.3109/14756366.2011.637200.
 47. McPeake J.M., Shaw M., O'Neill A. et al. Do alcohol use disorders impact on long term outcomes from intensive care? *Crit. Care.* 2015; 19 (1): 185. DOI: 10.1186/s13054-015-0909-6.
 48. Lima L.F., Leite H.P., Taddei J.A. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93 (1): 57–61. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29078.
 49. Woolum J.A., Abner E.L., Kelly A. et al. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (11): 1747–1752. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003311.
 50. Byerly S., Parreco J.P., Soe-Lin H. et al. Vitamin C and thiamine are associated with lower mortality in sepsis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020; 89 (1): 111–117. DOI: 10.1097/TA.00000000000002613.
 51. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest.* 2017; 151 (6): 1229–1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
 52. Derin S., Koseoglu S., Sahin C., Sahan M. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on olfactory function. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (10): 1051–1055. DOI: 10.1002/alr.21790.
 53. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2020; 120 (11): 11–21. DOI: 10.17116/jnevro202012011111. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A. et al. [Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2020; 120 (11): 11–21. DOI: 10.17116/jnevro202012011111 (in Russian).
 54. Zaric D., Christiansen C., Pace N.L., Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (2): CD003006. DOI: 10.1002/14651858.CD003006.

Поступила: 18.02.21

Принята к печати: 22.03.21

Received: February 18, 2021

Accepted for publication: March 22, 2021

Информация об авторах / Author Information

Громова Ольга Алексеевна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; ведущий научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Центра технологий хранения и анализа больших данных на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833, Author ID: 94901, Author ID: 7003589812, WOS ID: J-4946-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Olga A. Gromova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and

Control”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Department of Intelligent Systems, Center for storing and analyzing big data, National Center for Digital Economy, Moscow State University M.V.Lomonosov; tel.: (916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833, Author ID: 94901, Author ID: 7003589812, WOS ID: J-4946-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Торшин Иван Юрьевич – к. ф.-м. н., к. х. н., старший научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; научный руководитель Центра технологий хранения и анализа больших данных на базе Федерального государственного

ного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Ivan Yu. Torshin, Candidate of Physics & Mathematics, Candidate of Chemistry, Senior Researcher, Department of Intellectual Systems, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Control", Russian Academy of Sciences, Academic Advisor, Center for storing and analyzing big data, National Center for Digital Economy, Moscow State University M.V.Lomonosov; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Author ID: 7003300274, SPIN: 1375-1114, Author ID: 54104, WOS ID: C-7683-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Громова О.А. – написание статьи, анализ данных

Торшин И.Ю. – сбор и математическая обработка данных, написание статьи

Чучалин А.Г. – идея написания статьи, редактирование

Authors Contribution

Gromova O.A. – writing the article, data analysis

Torshin I.Yu. – collection and mathematical processing of data, writing the article

Chuchalin A.G. – the idea of the article, editing