

Влияние полиморфных маркеров генов белков — участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2

И.Я. Цеймах¹, Г.И. Костюченко², Д.Е. Богачев¹, О.А. Зубова³, Т.А. Корнилова⁴, А.Г. Харлова³, И.П. Крамарь⁴, А.Е. Цеймах¹, Я.Н. Шойхет¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул)

³КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (Барнаул)

⁴КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»

АННОТАЦИЯ

Введение. Инфицирование человека ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) формирует полиморфную картину инфекционного заболевания (COVID-19) в диапазоне от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелых и угрожающих жизни вариантов течения системной инфекции с вовлечением дыхательных путей. Среди значимых предикторов тяжелого течения и летального исхода у больных с поражением легких, ассоциированным с инфекционным заболеванием COVID-19, выделяют увеличение плазменного содержания D-димеров, гомоцистеина, некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms — SNP) генов белков — участников фолатного цикла.

Цель. Оценить роль генетических маркеров нарушений метаболизма фолиевой кислоты в развитии симптомов и исходов ассоциированного с коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. В открытом проспективном сравнительном исследовании 117 больных с поражением легких, ассоциированным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, проведен анализ исходов в зависимости от полиморфных маркеров генов белков фолатного цикла и применения в комплексной терапии фиксированной комбинации фолиевой кислоты с витаминами B₆, B₁₂.

Результаты. У пациентов наблюдался повышенный относительный риск гетерозиготного носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*) 66AG. Гомозиготный генотип *MTRR* 66GG ассоциировался с показателями анемии и тромбоцитопении. Установлено статистически значимое снижение отношения шансов (ОШ) достижения к 14-му дню терапии отрицательного результата определения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с гетерозиготным генотипом 677CT и гомозиготным генотипом 677TT гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Заключение. Поражение легких, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, ассоциируется с повышенным риском генетически обусловленного нарушения метаболизма фолата и витамина B₁₂.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы генов, *MTRR* 66AG, *MTHFR* 677CT, *MTHFR* 677TT, фолиевая кислота, коронавирус SARS-CoV-2, вирусное поражение легких.

Образец цитирования: Цеймах И.Я., Костюченко Г.И., Богачев Д.Е., Зубова О.А., Корнилова Т.А., Харлова А.Г., Крамарь И.П., Цеймах А.Е., Шойхет Я.Н. Влияние полиморфных маркеров генов белков — участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 67–79. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-67-79

Поступила в редакцию 30.07.2021
Прошла рецензирование 06.09.2021
Принята к публикации 26.09.2021

Автор, ответственный за переписку
Цеймах Ирина Яковлевна: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: irintsei@mail.ru

Received 30.07.2021
Revised 06.09.2021
Accepted 26.09.2021

Corresponding author
Irina Ya. Tseimakh: Altai State Medical University, 40, Lenina Prospect, Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: irintsei@mail.ru

The effect of polymorphic markers of genes of proteins involved in the folate metabolism on the course and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection

I.Ya. Tseimakh¹, G.I. Kostuchenko², D.E. Bogachev¹, O.A. Zubova³, T.A. Kornilova⁴, A.G. Harlova³, I.P. Kramar⁴, A.E. Tseimakh¹, Ya.N. Shoyhet¹

¹Altai State Medical University (Barnaul)

²Regional Clinical Hospital (Barnaul)

³Altai Regional Hospital for War Veterans (Barnaul)

⁴City Hospital No. 5 (Barnaul)

ABSTRACT

Introduction. Infection with human coronavirus 2 (SARS-CoV-2) associated with severe acute respiratory syndrome, forms polymorphous pattern of the infectious disease (COVID-19) in the range from mild acute respiratory infection to severe and life-threatening variations of systemic infection with respiratory tract involvement. Among significant predictors of the severe course and lethal outcome in the individuals with lung affection associated with COVID-19 infection, the increase of plasma levels of D-dimer, homocysteine, and some single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes of the folate cycle proteins are singled out.

Aim. To assess the role of genetic markers of folic acid metabolic disorders in the development of symptoms and the outcomes of viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection in the hospitalized patients.

Materials and methods. In an open prospective comparative study the assessment of outcomes depending on polymorphic markers of protein genes of the folate cycle and the use of fixed combination of folic acid and vitamins B₆, B₁₂ in comprehensive therapy was performed in 117 patients with lung damage associated with SARS-CoV-2 infection.

Results. Patients showed an increased relative risk of the heterozygous minor G-allele carriage of 66AG SNP of the methionine synthase reductase gene (*MTRR*). The homozygous *MTRR* G66G genotype was associated with indicators of anemia and thrombocytopenia. A statistically significant decrease in the odds ratio in achieving negative results for SARS-CoV-2 RNA detection by the 14th day of therapy in patients with the heterozygous 677CT genotype and the homozygous 677TT genotype of the *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) gene was established.

Conclusion. Lung damage caused by SARS-CoV-2 infection is associated with an increased risk of genetic metabolic disorder of folate and vitamin B₁₂.

Keywords: single-nucleotide polymorphisms of genes, *MTRR* 66AG, *MTHFR* 677CT, *MTHFR* 677TT, folic acid, SARS-CoV-2, viral lung damage.

Citation example: Tseimakh I.Ya., Kostuchenko G.I., Bogachev D.E., Zubova O.A., Kornilova T.A., Harlova A.G., Kramar I.P., Tseimakh A.E., Shoyhet Ya.N. (2021). The effect of polymorphic markers of genes of proteins involved in the folate metabolism on the course and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 67–79. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-67-79

ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование человека ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) формирует полиморфную картину инфекционного заболевания (COVID-19) в диапазоне от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелых и угрожающих жизни вариантов течения системной инфекции с вовлечением дыхательных путей [1, 2]. Среди значимых предикторов тяжелого течения и летального исхода у больных с поражением легких, ассоциированным с инфекционным заболеванием COVID-19, выделяют увеличение плазменного содержания D-димеров, гомоцистеина,

INTRODUCTION

Infection with human coronavirus 2 (SARS-CoV-2) associated with severe acute respiratory syndrome, forms polymorphous pattern of the infectious disease (COVID-19) in the range from mild acute respiratory infection to severe and life-threatening variations of systemic infection with respiratory tract involvement [1, 2]. Among significant predictors of the severe course and lethal outcome in the individuals with lung affection associated with COVID-19 infection the increase of plasma levels of D-dimer, homocysteine, and some single-nucleotide polymorphisms (SNP) of protein genes — participants of the folate cycle are singled out [3, 4].

некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms — SNP) генов белков — участников фолатного цикла [3, 4].

Гипергомоцистеинемия возникает вследствие нарушения метаболизма одноуглеродного фолата при участии ряда ферментов и витаминов группы В [5, 6]. Увеличение содержания в крови гомоцистеина может быть обусловлено дефицитом кофакторного метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Генетический полиморфизм ряда белков фолатного цикла связан с повышенным риском гипергомоцистеинемии, прогрессирования атеросклероза, венозных тромбоэмболических осложнений, дефицитом активной формы витамина В₁₂ и анемией [7, 8]. Потенциальная роль гипергомоцистеинемии, генетических и экзогенных факторов риска дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19 привлекает внимание исследователей.

В доступной нам литературе мы не встретили исследований клинической эффективности применения фолиевой кислоты во взаимосвязи с генетическими полиморфизмами генов белков — участников фолатного метаболизма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль генетических маркеров нарушений метаболизма фолиевой кислоты в развитии симптомов и исходов ассоциированного с коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких у госпитализированных пациентов, получающих дополнительно к стандартной терапии фолиевую кислоту в фиксированной комбинации с витаминами В₆, В₁₂.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 117 больных с поражением легких, ассоциированным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 7 от 03.07.2020). Критериями включения явилось соблюдение следующих условий: предоставление пациентом письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст ≥ 18 лет; подтвержденный выделением РНК SARS-CoV-2 диагноз новой коронавирусной инфекции, установленный в соответствии с действующими стандартами [9]; уточненное по результатам проведенной до начала лечения компьютерной томографии (КТ) вирусное поражение легких. Критерии исключе-

Hyperhomocysteinemia occurs due to one-carbon folate metabolism disorder involving a series of enzymes and B vitamins [5, 6]. Hyperhomocysteinemia may be caused by the folic acid and vitamin В₁₂ cofactor metabolism deficiency. Genetic polymorphism of a number of proteins of the folate cycle is related to the increased risk of hyperhomocysteinemia, atherosclerosis progression, venous thromboembolic complications, vitamin В₁₂ active form deficiency and anemia [7, 8]. The potential role of hyperhomocysteinemia, genetic and exogenic risk factors of folic acid and vitamin В₁₂ deficiency in patients with COVID-19 infection draws attention of the researchers.

We have not found any studies on the clinical efficacy of folic acid use in relation to genetic polymorphisms of genes, encoding proteins involved in the folate metabolism, in the available literature.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the role of genetic markers of metabolic disorders of folic acid in the development of symptoms and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection in the hospitalized patients receiving folic acid in the fixed combination with В₆, В₁₂ vitamins in addition to the conventional therapy.

MATERIALS AND METHODS

In an open prospective comparative study 117 individuals with lung damage associated with SARS-CoV-2 infection were included. The study was approved by the Ethics Committee of Altai State Medical University (Protocol No. 7 by June 3, 2020). Inclusion criteria specified as follows: the patient's written informed consent for study participation; age ≥ 18 years; the diagnosis of a novel coronavirus infection confirmed by SARS-CoV-2 RNA isolation, made according to current standards [9]; the viral lung involvement specified by results of computer tomography (CT) prior to therapy initiation. Exclusion criteria were specified as follows: impaired consciousness; unstable hemodynamics (systolic blood pressure less than 90 mm Hg, or diastolic blood pressure less than 60 mm Hg, diuresis less than 20 ml/h); the volume of viral lung lesion ≥ 50% according to CT; the need for mechanical ventilation of the lungs.

The study group included 78 patients who provided additional consent to receive the folic acid at a daily dose of 15 mg as a part of combined preparation, containing 5 mg of folic acid, 4 mg of pyridoxine hydrochloride, 6 µg of cyanocobalamin. The control

ния: нарушение сознания, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), объем вирусного поражения легких ≥ 50 % по данным КТ, необходимость механической вентиляции легких.

В основную группу были включены 78 пациентов, предоставивших дополнительное согласие на прием в рамках комплексного лечения фолиевой кислоты в суточной дозе 15 мг в составе комбинированного препарата, содержащего в одной таблетке 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида, 6 мкг цианокобаламина. В группу сравнения вошли 39 пациентов, получавших комплексное лечение без фолиевой кислоты в комбинации с витаминами B₆, B₁₂.

Возраст больных основной группы и группы сравнения не имел различий, составив соответственно 57.8 ± 13.5 (59.5 (50.0–67.0)) года и 57.2 ± 12.0 (57.0 (51.0–63.0)) года ($p = 0.833$). В обеих группах больных сопоставимо преобладали женщины — 46 (59.0 %) в основной группе и 26 (66.7 %; $p = 0.545$) в группе сравнения. Оценка степени тяжести инфекционного заболевания COVID-19 проводилась по шкале NEWS (National Early Warning Score — Национальная система раннего предупреждения) [10]. Тяжесть заболевания по шкале NEWS варьировала в диапазоне от 1 до 6 баллов, преобладала оценка 1–4 балла — у 65 чел. (83.3 %) в основной группе и 35 чел. (89.7 %; $p = 0.518$) в группе сравнения. При анализе объема поражения легких по данным КТ с использованием «эмпирической» визуальной шкалы вовлечения паренхимы легких в патологический процесс [9] в основной группе и группе сравнения в сопоставимых соотношениях определялись малые (<25 %, КТ-1) и умеренные (25–49 %, КТ-2) объемы вирусного поражения легких. В основной группе и группе сравнения отмечалась гипоксемическая дыхательная недостаточность — 33 (42.3 %) и 17 (43.6 %; $p = 0.949$) пациентов соответственно. Сопутствующие заболевания имели 57 пациентов (73.1 %) в основной группе и 29 больных (74.4 %; $p = 0.943$) в группе сравнения. В группах пациентов отсутствовали вакцинированные от гриппа и пневмококковой инфекции.

Все пациенты получали лечение инфекционного заболевания COVID-19 и сопутствующих заболеваний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [9]. Сопоставимое количество пациентов основной группы и группы сравнения получало противовирусные, антикоагулянтные, противовоспалительные препа-

group included 39 patients receiving the comprehensive therapy without folic acid in the combination with B₆, B₁₂ vitamins.

Patients' age in the main group and the control one had no differences being respectively 57.8 ± 13.5 (59.5 (50.0–67.0)) and 57.2 ± 12.0 (57.0 (51.0–63.0)) ($p = 0.833$) years of age. Females consistently prevailed in both groups — 46 (59.0%) in the main group and 26 (66.7%; $p = 0.545$) in the control one. The COVID-19 infection severity was assessed according to NEWS (National Early Warning Score) [10]. The severity of disease according to NEWS varied in the range of 1–6 scores, the score of 1–4 prevailed in 65 patients (83.3%) in the main group and 35 patients (89.7%; $p = 0.518$) in the control group. When analyzing the volume of lung damage according to CT scan data with the application of “empiric” visual scale of the pulmonary parenchyma involvement in the pathologic process [9], in the main group and the control one the low (<25%, CT-1) and moderate (25–49%, CT-2) volumes of lung damage were defined in comparable proportions. In the main group and the control one hypoxemic respiratory failure was noted in 33 (42.3%) and 17 (43.6%; $p = 0.949$) patients respectively. 57 patients (73.1%) in the main group and 29 patients (74.4%; $p = 0.943$) in the control group had concomitant diseases. There were no patients vaccinated against influenza and pneumococcus in the groups.

All the patients received the therapy for COVID-19 infection and concomitant disease according to current clinical guidelines [9]. The comparable number of patients from the main group and the control one received antiviral, antithrombotic, and anti-inflammatory drugs, systemic glucocorticosteroids, and oxygen insufflation.

Standard methods of clinical laboratory and instrumental diagnostics were applied for patients' examination. BC-5800, BC-5300 hemocytometers (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., China) were used. Highly sensitive C-reactive protein was determined by latex immunoturbidimetric assay using Roche Diagnostics test-kits (Germany). Solid-phase immunoturbidimetric assay using Siemens Healthcare Diagnostics test-kits (Germany) was used to detect the plasma D-dimer level. The fibrinogen concentration in plasma was determined with the application of Sysmex CS-2000i (Siemens Healthcare Diagnostics, Japan) and AK-37 (Astra Lab, Russia) automatic coagulation analyzers.

The study of allelic polymorphism of genes of the folate cycle proteins was carried out using the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

раты, системные глюкокортикостероиды, инфузию кислорода.

Для обследования пациентов применялись стандартные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики. Использовались гемоанализаторы BC-5800, BC-5300 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). Определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выполнялось с применением латексного иммунотурбидиметрического метода с использованием тест-систем фирмы Roche Diagnostics (Германия). Для оценки плазменного содержания D-димеров использовался твердофазный иммунотурбидиметрический метод с применением тест-систем фирмы Siemens Healthcare Diagnostics (Германия). Определение концентрации фибриногена в плазме выполнялось на автоматических коагулометрах Sysmex CS-2000i (Siemens Healthcare Diagnostics, Япония) и АК-37 («Астра Лаб», Россия).

Исследование аллельного полиморфизма генов белков — участников фолатного цикла проводилось с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение нуклеиновых кислот выполнялось с помощью наборов «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК-Технология», Россия). Амплификация с последующим анализом кривых плавления осуществлялась на амплификаторе DTprime («ДНК-Технология», Россия) с применением реагентов «Кардио-Генетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов» производства «ДНК-Технология» (Россия). В качестве референсных пределов частот однонуклеотидных аллельных полиморфизмов генов белков — участников фолатного метаболизма использовались, с согласия автора, результаты исследования здоровых лиц, проведенного Л.А. Строженко [11].

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 11.0 (Systat Software, США), пакета Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Характер распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для характеристики выборочных данных использовались методы описательной статистики: рассчитывались медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили; определялись среднее арифметическое выборки (M) и стандартное отклонение (SD). Данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me (Q1–Q3). При сравнении двух групп с нормальными распределениями данных использовался *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок. В случае,

Nucleic acids were extracted with the use of PREP-RAPID GENETICS kit (DNA-Technology, Russia). Amplification with the subsequent analysis of melting curves using DTprime amplifier (DNA-Technology, Russia) with the use of Cardio Genetics Trombophilia and Genetics of Folate Metabolism kits (DNA-Technology, Russia). As reference limits of frequency of single-nucleotide allelic polymorphisms of genes of proteins participating in the folate metabolism were used, with author's consent, the results of healthy individuals' study carried out by L.A. Strozenko [11].

Statistical analysis and graphic imaging of the data were made with the use of SigmaPlot 11.0 statistical software package (Systat Software, USA), Microsoft Excel software package (Microsoft Corporation, USA). The distribution pattern was estimated using the Shapiro-Wilk test. To characterize the sample data the methods of descriptive statistics were used: median (Me), lower quartile (Q1) and upper quartile (Q3) were calculated; the arithmetic mean of the sample (M) and standard deviation (SD) were determined. Data are presented as $M \pm SD$ and Me (Q1–Q3). When comparing two groups with normal data distributions, the Student's *t*-test for related samples was used. In the case when at least in one of the two compared groups the data did not obey the law of normal distribution, nonparametric methods were applied. The Mann-Whitney U-test was used as a nonparametric test to compare two unrelated groups. To assess the degree of probability of conjugation of qualitative phenotypic or genotypic signs with the probability of the disease development, methods of relative risk analysis using four-field tables were applied. Data were represented as relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI).

To predict the probability of a causal relationship of quantitative and qualitative independent variables with binary trait or binary disease outcome, logistic regression models were constructed using the procedure for including and excluding predictors by evaluating Wald statistic. The likelihood ratio test was used to assess the quality of the model: the higher likelihood ratio, the better is the consistency of the model with the sampled data.

When testing null statistical hypotheses, the critical value of the statistical significance level was assumed to be 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

A duration of the novel coronavirus infection from the onset of the disease to the moment of hospitalization was similar both in the main group and

когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов использовали критерий Манна – Уитни для сравнения двух несвязанных групп. Для оценки степени вероятности сопряжения качественных фенотипических или генотипических признаков с вероятностью развития заболевания использовались методы анализа относительного риска по четырехпольным таблицам. Данные представлялись в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для прогнозирования вероятности причинно-следственной связи количественных и качественных независимых переменных с бинарным признаком или бинарным исходом заболевания проводилось построение моделей логистической регрессии с использованием процедуры включения и исключения предикторов посредством оценки статистики Вальда. Метод отношения правдоподобия использовался для оценки качества модели, при большем отношении правдоподобия определялась лучшая согласованность модели с выборочными данными.

При проверке нулевых статистических гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность новой коронавирусной инфекции от начала заболевания до момента госпитализации была одинаковой в основной группе и группе сравнения, составив соответственно 6.6 ± 4.8 (5.0 ($3.0-9.0$)) и 6.5 ± 4.0 (4.0 ($3.0-9.8$)) дня ($p = 0.979$). Длительность стационарного лечения вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19, составила 17.2 ± 6.1 (15.5 ($13.0-20.0$)) дня в основной группе и 15.8 ± 5.0 (16.0 ($12.0-18.8$)) дня в группе сравнения ($p = 0.417$).

Между пациентами основной группы и группы сравнения до начала терапии не было выявлено различий по показателям красной крови, количеству лейкоцитов и их субпопуляций, количеству тромбоцитов, индикаторам воспаления — С-реактивному белку, фибриногену (табл. 1). В основной группе было в большей степени повышено плазменное содержание D-димеров.

Для изучения механизмов синтропии ассоциированного с коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких и повышенного риска тромботических осложнений, микроангиопатии изучена

control one, having constituted 6.6 ± 4.8 (5.0 ($3.0-9.0$)) and 6.5 ± 4.0 (4.0 ($3.0-9.8$)) days ($p = 0.979$) respectively. A duration of in-patient treatment of viral lung disease associated with COVID-19 was 17.2 ± 6.1 (15.5 ($13.0-20.0$)) days in the main group and 15.8 ± 5.0 (16.0 ($12.0-18.8$)) days in the control group ($p = 0.417$).

Before the start of therapy, there were no differences between the patients of the main group and comparison group in terms of red blood counts, number of leucocytes and their subpopulations, number of platelets, inflammatory parameters — C-reactive protein, fibrinogen (Table 1). In the main group the plasma content of D-dimer was increased to a greater extent.

To study the syntrophic mechanisms of lung damage associated with SARS-CoV-2, the increased risk of thrombotic complications and microangiopathy, the prevalence of minor allele of single-nucleotide polymorphisms of genes of proteins involved in the folate metabolism in patients with coronavirus infection was studied (Fig. 1).

In patients with lung disease caused by SARS-CoV-2 infection the odds ratio (OR) of heterozygous minor G-allele carriage of methionine synthase reductase gene (*MTRR*) 66AG ($p < 0.001$) SNP is significantly increased, as compared to its incidence in the group of healthy individuals. A tendency to an increase of the OR heterozygous minor G-allele carriage of methionine synthase gene (*MTR*) 2756AG SNP ($p = 0.059$) was noted.

To assess the effect of RBC and PLT indices on the probability of minor G-allele carriage of *MTRR* 66GG SNP in patients with lung damage caused by SARS-CoV-2 infection the logistic regression analysis was used (Table 2).

The statistically significant relationship between the MCH decrease and prognostic probability of homozygous carriage of minor G-allele SNP of the *MTRR* 66GG gene. The RBC count decrease in the peripheral blood was associated with OR increase of homozygous carriage of minor G-allele of the *MTRR* 66GG gene SNP being nearly statistically significant ($p = 0.052$). When the indices of hemoglobin, hematocrit, MCV, RDW-CV, PLT count being included additionally, the high quality of the model consistency with the sampled data was obtained. The established causal relationship allows considering the indices of anemia and thrombocytopenia, primarily the mean corpuscular hemoglobin (MCH), as indicators of probability of the *MTRR* 66GG gene SNP.

To make a prognosis of the effect of genetic polymorphisms of genes of the folate cycle proteins and

Таблица 1. Гематологические показатели, индикаторы воспаления и тромбогенного риска у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) до лечения
Table 1. Blood values, inflammatory parameters and thrombogenic risk in patients with the novel coronavirus infection (COVID-19) before treatment

Показатель Index	Основная группа Main group (n = 78)		Группа сравнения Control group (n = 39)		p
	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	
СЭ ($\times 10^{12}$ кл./л) RBC ($\times 10^{12}$ c/l)	4.59 (4.27–4.86)	4.56 ± 0.57	4.72 (4.32–5.07)	4.70 ± 0.50	0.173
Hb (г/л) (g/l)	135.5 (127.0–145.0)	135.8 ± 16.1	140.0 (128.3–146.5)	138.6 ± 16.4	0.276
Ht (%)	40.6 (37.4–42.7)	40.2 ± 5.1	42.0 (38.1–43.0)	41.1 ± 5.1	0.296
MCH, пг / MCH, pg	29.4 (28.0–30.8)	30.8 ± 9.7	29.3 (27.9–30.1)	28.9 ± 1.7	0.512
MCV, фл / fl	87.6 (84.7–91.5)	86.9 ± 9.6	88.1 (85.9–89.4)	87.7 ± 4.6	0.839
RDW-CV, %	13.2 (12.5–14.1)	13.6 ± 1.7	12.7 (12.2–13.9)	13.1 ± 1.2	0.409
СЛ ($\times 10^9$ кл./л) WBC ($\times 10^9$ c/l)	6.72 (4.70–8.50)	6.91 ± 2.97	6.35 (4.53–7.42)	6.23 ± 2.61	0.247
СТ ($\times 10^9$ кл./л) PLT ($\times 10^9$ c/l)	198.50 (171.00–241.00)	215.62 ± 79.02	196.00 (170.75–263.00)	220.92 ± 88.39	0.849
СРБ (мг/л) CRP (mg/l)	41.2 (14.6–73.8)	52.7 ± 50.1	25.6 (13.8–57.5)	50.3 ± 56.0	0.451
D-димер (мг/л) D-dimer (mg/l)	0.84 (0.40–1.08)	0.92 ± 0.74	0.40 (0.24–0.78)	0.76 ± 1.14	0.028
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g/l)	5.4 (4.4–6.3)	5.4 ± 1.6	4.3 (3.7–5.6)	4.9 ± 1.9	0.111

Пр и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: СЭ — содержание эритроцитов в крови, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCV — средний объем эритроцитов, RDW-CV — ширина распределения эритроцитов, СЛ — содержание лейкоцитов в крови, СТ — содержание тромбоцитов в крови, СРБ — С-реактивный белок.

Note. Here and in Table 2: RBC — red blood cell count; Hb — hemoglobin; Ht — hematocrit; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCV — mean corpuscular volume; RDW-CV — red cell distribution width; WBC — white blood cell count; PLT — platelet count; CRP — C-reactive protein.

распространенность минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов белков — участников метаболизма фолата у пациентов с коронавирусной инфекцией (рис. 1).

У пациентов с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, определено значимо повышенное отношение шансов (ОШ) гетерозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*) 66AG ($p < 0.001$) по сравнению с распространенностью в группе здоровых людей. Отмечена тенденция к увеличению ОШ гетерозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена метионинсинтазы (*MTR*) 2756AG ($p = 0.059$).

Для определения влияния показателей красной крови и содержания тромбоцитов в крови на вероятность носительства минорного аллеля G SNP гена *MTRR* 66GG у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, был использован метод построения модели логистического регрессионного анализа (табл. 2).

folic acid administration on the outcomes of viral lung disease associated with SARS-CoV-2 infection, modeling was performed with the use of logistic regression analysis of the probability of achieving negative results of twofold studies of biological material for the SARS-CoV-2 RNA detection during the first 14 days of hospitalization (Table 3). A statistically significant OR reduction in the probability of achieving the first of two negative results of SARS-CoV-2 RNA detection in the biomaterial from the respiratory tract of patients with homozygous carriage of the minor T-allele of *MTHFR* 677CT gene SNP was found. There was a tendency to a significant OR decrease of obtaining the first negative result of SARS-CoV-2 RNA detection by 14th day of in-patient treatment in patients with the homozygous *MTHFR* 1298CC genotype. In the created regression model, the relationship between the folic acid administration and the timing of a negative result of SARS-CoV-2 RNA detection was not statistically significant; however, the inclusion of this parameter

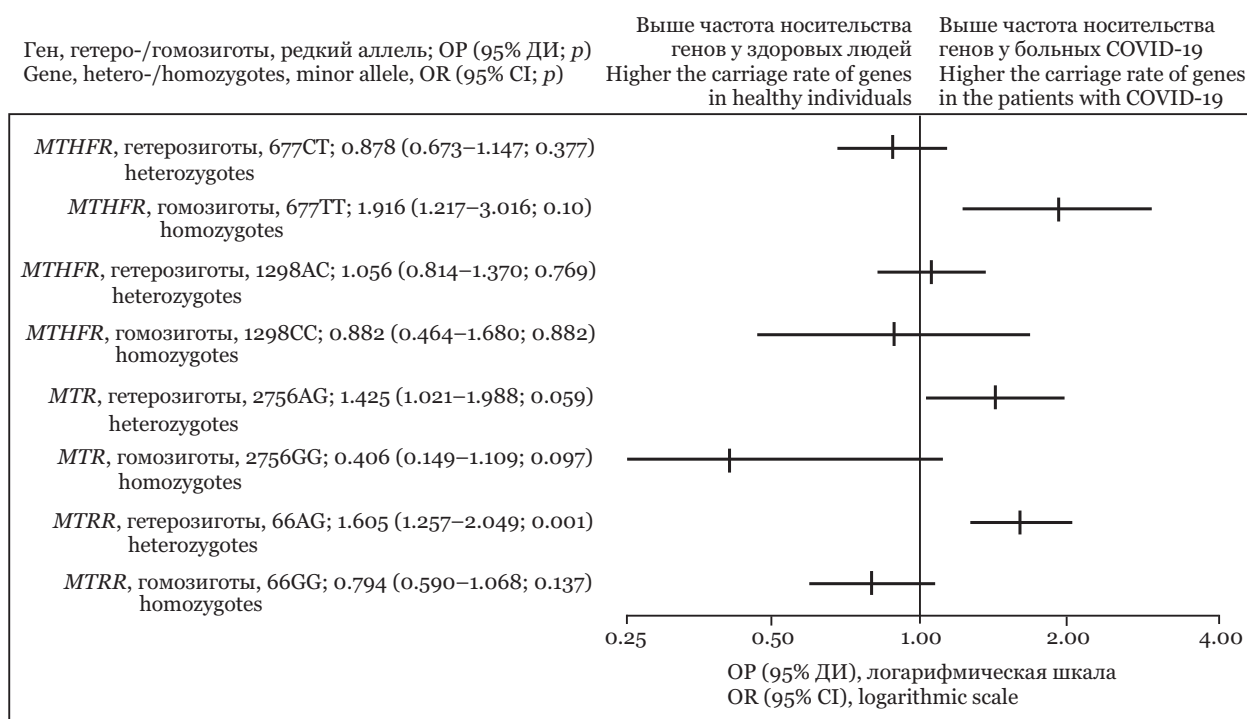


Рис. 1. Распределение редких аллелей генов белков — участников метаболизма метионина у пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми (ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал)

Fig. 1. Distribution of minor alleles of genes of protein involved in methionine metabolism in the patients with COVID-19 infection compared to healthy individuals (OR — odds ratio; CI — confidence interval)

Таблица 2. Параметры и характеристика модели регрессии для оценки связи показателей красной крови с вероятностью однонуклеотидного полиморфизма гена *MTRR* 66GG у больных с поражением легких, ассоциированным с COVID-19

Table 2. Parameters and characteristics of a regression model for assessing the relationship of red blood indices with the probability of *MTRR* 66GG gene SNP in the patients with lung disease, associated with COVID-19

Показатель Index	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка Regression coefficient ± standard error	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	χ² Вальда Wald χ²	p Вальда Wald p
СЭ (×10 ¹² кл./л) RBC (×10 ¹² c/l)	−5.317 ± 2.742	0.00491 (0.0000227; 1.058)	3.761	0.052
Hb (г/л) / (g/l)	0.247 ± 0.176	1.280 (0.906; 1.807)	1.61	0.161
MCV, фл / fl	0.300 ± 0.256	1.349 (0.818; 2.227)	1.374	0.241
MCH, пг / pg	−1.853 ± 0.932	0.157 (0.0252; 0.974)	3.951	0.047
Ht, %	−0.367 ± 0.502	0.693 (0.259; 1.853)	0.534	0.465
RDW-CV, %	−0.0613 ± 0.271	0.941 (0.553; 1.600)	0.0511	0.821
СТ (×10 ⁹ кл./л) PLT (×10 ⁹ c/l)	0.00149 ± 0.00440	1.001 (0.993; 1.010)	0.115	0.735
Const	33.738 ± 16.885	4.49 (1.059; 1.904)	3.992	0.046

Модель полностью: Logit P = 33.738 − (5.317 × СЭ) + (0.247 × Hb) + (0.300 × MCV) − (1.853 × MCH) − (0.367 × Ht) − (0.0613 × RDW-CV) + (0.00149 × СТ).

Тест отношения правдоподобия: 13.383 (p = 0.063).

−2 × Log (Likelihood) = 57.522

Complete model: Logit P = 33.738 − (5.317 × RBC) + (0.247 × Hb) + (0.300 × MCV) − (1.853 × MCH) − (0.367 × Ht) − (0.0613 × RDW-CV) + (0.00149 × PLT).

Likelihood ratio test: 13.383 (p = 0.063).

−2 × Log (Likelihood) = 57.522

Выявлена статистически значимая связь между снижением МСН и прогностической вероятностью гомозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена *MTRR* 66GG. Уменьшение количества эритроцитов в периферической крови ассоциировалось с близким к статистически значимому увеличению ОШ гомозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена *MTRR* 66GG ($p = 0.052$). При дополнительном включении показателей гемоглобина, гематокрита, MCV, RDW-CV, количества тромбоцитов крови получено высокое качество согласованности модели с выборочными данными. Установленная причинно-следственная связь позволяет рассматривать показатели анемии и тромбоцитопении, прежде всего среднее содержание гемоглобина в эритроците, как индикаторы высокой вероятности SNP гена *MTRR* 66GG.

Для прогнозирования влияния генетических полиморфизмов генов белков — участников фолатного цикла и приема фолиевой кислоты на исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием вирусом SARS-CoV-2, было выполнено моделирование с помощью метода логистического регрессионного анализа вероятности достижения в течение первых 14 дней госпитализации отрицательного результата двукратных исследований биологического материала на выявление РНК SARS-CoV-2 (табл. 3). Установлено статистически значимое снижение ОШ достижения первого из двух отрицательных результатов определения РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале из дыхательных путей пациентов с гетерозиготным носительством минорного аллеля T SNP *MTHFR* 677CT. Наблюдалась тенденция к достижению значимого снижения ОШ получения первого отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 к 14-му дню стационарного лечения у пациентов с гомозиготным генотипом *MTHFR* 1298CC. В созданной регрессионной модели связь между приемом фолиевой кислоты и сроками достижения отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 не была статистически значимой, однако включение этого параметра позволило достигнуть высокого отношения правдоподобия для уравнения логистической регрессии.

Распространенность дефицита фолиевой кислоты у больных с инфекционным заболеванием COVID-19 достигает 11 %, не имеет значительного отличия от популяционных показателей у здоровых людей [12, 13]. Рядом авторов обращено внимание на связь нарушений метаболизма фолиевой кислоты, витамина B₁₂ с микроангиопатиями,

allowed us to achieve the high likelihood ratio for the logistic regression equation.

The prevalence of folic acid deficiency in patient with COVID-19 infection reaches as high as 11% and does not differ significantly from population rates in healthy individuals [12, 13]. A number of authors take note of the association between the folic acid and vitamin B₁₂ metabolism disorders, and microangiopathy, symptoms of anemia and thrombocytopenia [14, 15]. Genetically determined disorders of the methionine synthase functioning, including the *MTR* 2756AG, *MTRR* 66AG genotypes, are related to methylcobalamin deficiency (one of vitamin B₁₂ forms), leading to disturbances in the synthesis of methionine from homocysteine, as well as associated with the increased risk of anemia [5]. In a number of clinical studies [5–7], the homozygous carriage of minor *MTHFR* alleles (677TT, 1298CC genotypes) is associated with a high risk of angiopathy, venous thrombosis and pulmonary thromboembolism.

Our study demonstrated the increased OR of genetically determined disorders of vitamin B₁₂ metabolism and homocysteine transformation. The significance of a number of anemia indices as indicators of genetically determined folate cycle disorders has been established. The significant reduction of the OR of achieving a negative result of SARS-CoV-2 RNA detection in biological material in patients with heterozygous and homozygous carriage of minor allele T SNP of *MTHFR* gene (genotypes 677CT, 677TT) by the 14th day of hospitalization was shown, which allows to suggest a relationship between longer SARS-CoV-2 virus persistence and an increased risk of thrombosis and angiopathy. Insufficient statistical significance of the effect on the studied outcome of the disease of the homozygous *MTHFR* 1298CC genotype may be associated with the limited number of sample observations of patients in our study, and low frequency of these single-nucleotide polymorphisms of genes.

CONCLUSION

The obtained results allow us to draw the following conclusions:

1. The increased relative risk of heterozygous carriage of the minor G-allele of the single-nucleotide polymorphism of the folate cycle enzyme gene *MTRR* 66AG is observed in patients with the lung disease associated with COVID-19, which may be responsible for the methylcobalamin deficiency.

There is an increase in the odds ratio of homozygous carriage of the G-allele of the *MTRR* 66GG single-nucleotide polymorphism in patients with

Таблица 3. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогнозирования влияния фолатного статуса на достижение к 14-му дню госпитализации отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 у больных с вирусным поражением легких, связанным с коронавирусом SARS-CoV-2

Table 3. Parameters and characteristics of a logistic regression model for predicting the effect of folate status on achieving a negative result of SARS-CoV-2 RNA detection by the 14th day of hospitalization in patients with viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection

Показатель Index	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка Regression coefficient ± standard error	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	χ ² Вальда Wald χ ²	p Вальда Wald p
Прием фолиевой кислоты Folic acid administration	−0.455 ± 0.539	0.634 (0.220; 1.826)	0.712	0.399
<i>MTHFR</i> 677CT гетерозиготы heterozygotes	−1.508 ± 0.612	0.221 (0.0667; 0.734)	6.073	0.014
<i>MTHFR</i> 677TT гомозиготы homozygotes	−1.572 ± 0.593	0.208 (0.0439; 0.983)	3.926	0.048
<i>MTHFR</i> 1298AC гетерозиготы heterozygotes	−0.317 ± 0.586	0.728 (0.231; 2.295)	0.294	0.588
<i>MTHFR</i> 1298CC гомозиготы homozygotes	−1.668 ± 0.927	0.189 (0.0307; 1.161)	3.236	0.072
<i>MTRR</i> 66AG гетерозиготы heterozygotes	0.565 ± 0.606	1.759 (0.536; 5.773)	0.868	0.351
<i>MTRR</i> 66GG гомозиготы homozygotes	0.205 ± 0.640	1.227 (0.350; 4.305)	0.102	0.749
Const	2.493 ± 0.734	12.099 (2.872; 50.964)	11.547	<0.001
Модель полностью: Logit P = 2.493 − (0.455 × Прием фолиевой кислоты) − (1.508 × <i>MTHFR</i> 677CT) − − (1.572 × <i>MTHFR</i> 677TT) − (0.317 × <i>MTHFR</i> 1298AC) − (1.668 × <i>MTHFR</i> 1298CC) + (0.565 × <i>MTRR</i> 66AG) + + (0.205 × <i>MTRR</i> 66GG). Тест отношения правдоподобия: 9.127 (p = 0.244). −2 × Log (Likelihood) = 109.612 Complete model: Logit P = 2.493 − (0.455 × Folic acid administration) − (1.508 × <i>MTHFR</i> 677CT) − (1.572 × <i>MTHFR</i> 677TT) − (0.317 × <i>MTHFR</i> 1298AC) − (1.668 × <i>MTHFR</i> 1298CC) + (0.565 × <i>MTRR</i> 66AG) + (0.205 × <i>MTRR</i> 66GG). Likelihood ratio test: 9.127 (p = 0.244). −2 × Log (Likelihood) = 109.612				

симптомами анемии и тромбоцитопении [14, 15]. Генетически обусловленные нарушения функционирования фермента метионинсинтазы, включая генотипы *MTR* 2756AG, *MTRR* 66AG, связаны с дефицитом метилкобаламина (одной из форм витамина B₁₂), ведущим к нарушению образования метионина из гомоцистеина, часто ассоциирующимся с повышенным риском анемии [5]. Гомозиготное носительство минорных аллелей *MTHFR* (генотипы 677TT, 1298CC) ассоциируется в ряде клинических исследований с повышенным риском ангиопатии, венозных тромбозов и легочной тромбоэмболии [5–7].

В нашем исследовании продемонстрировано повышенное ОШ генетически обусловленных нарушений метаболизма витамина B₁₂ и трансформации гомоцистеина. Установлено значение ряда показателей анемии как индикаторов генетически детерминированных нарушений фолатного метаболизма. Показано значимое уменьше-

the detected anemia and thrombocytopenia markers.

2. The heterozygous 677CT single-nucleotide polymorphism and the homozygous 677TT polymorphism of the *MTHFR* gene are associated with the OR decrease of achieving by the 14th day of hospitalization the first of two negative results of SARS-CoV-2 RNA detection in biological material from the respiratory tract in the hospitalized patients with lung damage associated with the COVID-19 infection.

3. The use of prediction and correction methods of folic acid and vitamin B₁₂ metabolism disorders in patients with lung damage associated with SARS-CoV-2 infection, has a potential to develop a strategy of personalized therapy and early rehabilitation of this category of patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ние ОШ достижения отрицательного результата выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале к 14-му дню госпитализации у пациентов с гетерозиготным и гомозиготным носительством минорного аллеля Т SNP гена *MTHFR* (генотипы 677СТ, 677ТТ), что позволяет предположить связь более длительного персистенции вируса SARS-CoV-2 с повышенным риском тромбозов и ангиопатий. Недостаточная статистическая значимость влияния на изучаемый исход заболевания генотипа гомозигот *MTHFR* 1298СС может быть связана с ограниченным количеством выборочных наблюдений пациентов с COVID-19 и низкими частотами этих однонуклеотидных полиморфизмов генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, наблюдается повышенный относительный риск гетерозиготного носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена фермента фолатного цикла *MTRR* 66AG, что может обуславливать дефицит метилкобаламина.

Наблюдается увеличение отношения шансов гомозиготного носительства аллеля G однонуклеотидного полиморфизма *MTRR* 66GG у пациентов при выявлении маркеров анемии и тромбоцитопении.

2. Однонуклеотидный гетерозиготный полиморфизм 677СТ и гомозиготный полиморфизм 677ТТ гена *MTHFR* ассоциируются с уменьшением отношения шансов достижения к 14-му дню госпитализации первого из двукратно полученных отрицательных результатов определения в биологическом материале из дыхательных путей РНК коронавируса SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов с поражением легких, ассоциированным с инфекционным заболеванием COVID-19.

3. Применение методов прогнозирования и коррекции нарушений метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациентов с поражением легких, связанным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, имеет потенциал для разработки стратегии персонифицированной терапии и ранней реабилитации этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J.H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States // *JAMA*. 2021. Vol. 325 (2). P. 123–124. doi: 10.1001/jama.2020.24865.
2. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study // *Lancet. Respirat. Med.* 2021. Vol. 9 (3). P. 251–259. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18 (4). P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
4. Yang Z., Shi J., He Z. et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients // *Aging*. 2020. Vol. 12 (7). P. 6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999.
5. Carr D.F., Whiteley G., Alfievic A., Pirmohamed M. Investigation of inter-individual variability of the one-carbon folate pathway: a bioinformatic and genetic review // *Pharmacogenomics J.* 2009. Vol. 9. P. 291–305. doi: 10.1038/tpj.2009.29.
6. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J. et al. Polymorphisms C677T and A1298C of *MTHFR* gene: homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019. Vol. 25: 1076029618780344. doi: 10.1177/1076029618780344.

REFERENCES

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J.H. (2021). COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*, 325 (2), 123–124. doi: 10.1001/jama.2020.24865.
2. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. (2021). Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet. Respirat. Med.*, 9 (3), 251–259. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 18 (4), 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
4. Yang Z., Shi J., He Z. et al. (2020). Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*, 12 (7), 6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999.
5. Carr D.F., Whiteley G., Alfievic A., Pirmohamed M. (2009). Investigation of inter-individual variability of the one-carbon folate pathway: a bioinformatic and genetic review. *Pharmacogenomics J.*, 9, 291–305. doi: 10.1038/tpj.2009.29.
6. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J. et al. (2019). Polymorphisms C677T and A1298C of *MTHFR* gene: homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 25, 1076029618780344. doi: 10.1177/1076029618780344.

7. Abu-Farha M., Al-Sabah S., Hammad M.M. et al. Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-dimer, homocysteine and thromboembolism // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11: 587451. doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
8. Dehghani-Samani A., Kamali M., Hoseinzadeh-Chahkandak F. The role of vitamins on the prevention and/or treatment of COVID-19 infection; a systematic review // *Mod. Care J.* 2020. Vol. 17 (3): e104740. doi: 10.5812/modernc.104740.
9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7 (03.06.2020). URL: https://static-o.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 24.04.2021).
10. Астафьева М.Н., Багин В.А., Молдованов А.В. и др. Сравнение шкал qSOFA, NEWS и критериев SIRS в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения в зависимости от наличия инфекции: результаты проспективного наблюдательного исследования // *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 1. С. 18–25.
11. Строзенко Л.А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08; 14.01.21. Барнаул, 2014. 269 с.
12. Meisel E., Efros O., Bleier J. et al. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (3): 812. doi: 10.3390/nu13030812.
13. Im J.H., Je Y.S., Baek J. et al. Nutritional status of patients with COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 100. P. 390–393.
14. Lee K.T., Teoh C.S., Chew T.K., Goh A.S. Microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia due to combined vitamin B12 and folate deficiency masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. R. Coll. Physic. Edinb.* 2020. Vol. 50 (2). P. 144–147. doi: 10.4997/jrcpe.2020.213.
15. Zhang Q., Shan K.S., Ogunnaike B.A., Amewuame-Kpehor A., Nace T. An exceedingly rare presentation of severe folate deficiency-induced non-immune hemolytic anemia // *Cureus*. 2020. Vol. 12 (6): e8570. doi: 10.7759/cureus.8570.
7. Abu-Farha M., Al-Sabah S., Hammad M.M. et al. (2020). Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-dimer, homocysteine and thromboembolism. *Front. Pharmacol.*, 11: 587451. doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
8. Dehghani-Samani A., Kamali M., Hoseinzadeh-Chahkandak F. (2020). The role of vitamins on the prevention and/or treatment of COVID-19 infection; a systematic review. *Mod. Care J.*, 17 (3), e104740. doi: 10.5812/modernc.104740.
9. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 (2020). Retrieved on April 24, 2021 from https://statico.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. (In Russ.)
10. Astafyeva M.N., Bagin V.A., Moldovanov A.V. et al. (2019). Comparison of the qSOFA, NEWS scores and the SIRS criteria in predicting outcomes in emergency department patients with and without infection: results from a prospective observational study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 21, 1, 18–25.
11. Strozenko L.A. (2014). *Primary thromboprophylaxis in adolescents based on the reveal and modification of constant and temporary factors of thrombogenic risk*. Dr. Sci. (Med.) Thesis. Barnaul, 269 p. (In Russ.)
12. Meisel E., Efros O., Bleier J. et al. (2021). Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients*, 13 (3), 812. doi: 10.3390/nu13030812.
13. Im J.H., Je Y.S., Baek J. et al. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.*, 100, 390–393.
14. Lee K.T., Teoh C.S., Chew T.K., Goh A.S. (2020). Microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia due to combined vitamin B12 and folate deficiency masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. R. Coll. Physic. Edinb.*, 50 (2), 144–147. doi: 10.4997/jrcpe.2020.213.
15. Zhang Q., Shan K.S., Ogunnaike B.A., Amewuame-Kpehor A., Nace T. (2020). An exceedingly rare presentation of severe folate deficiency-induced non-immune hemolytic anemia. *Cureus*, 12 (6), e8570. doi: 10.7759/cureus.8570.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цеймах Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, профессор, доцент, заведующий кафедрой пульмонологии и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Костюченко Геннадий Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул).

Богачев Дмитрий Евгеньевич — клинический ординатор ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Irina Ya. Tseimakh — Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor, Head, Department of Pulmonology and Phthisiology, Altai State Medical University (Barnaul).

Gennady I. Kostuchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Clinical Hospital (Barnaul).

Dmitry E. Bogachev — Clinical Resident, Altai State Medical University (Barnaul).

Olga A. Zubova — Chief, Altai Regional Hospital for War Veterans (Barnaul).

Tatyana A. Kornilova — Head, Department of Pulmonology, City Hospital No. 5 (Barnaul).

Alena G. Harlova — Medical Deputy Chief, Altai Regional Hospital For War Veterans (Barnaul).

Зубова Ольга Александровна — начальник КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (Барнаул).

Корнилова Татьяна Александровна — заведующий отделением пульмонологии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул».

Харлова Алена Геннадьевна — заместитель начальника госпиталя по медицинской части КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (Барнаул).

Крамарь Ирина Петровна — врач-пульмонолог КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул».

Цеймах Александр Евгеньевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул).

Шойхет Яков Нахманович — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул).

Irina P. Kramar — Pulmonologist, City Hospital No. 5 (Barnaul).

Alexandr E. Tseimakh — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Surgery, Altai State Medical University (Barnaul).

Yakov N. Shoyhet — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Academy of Sciences of Russia, Head, Department of Surgery, Altai State Medical University (Barnaul).

