10.15789/2220-7619-AOS-18056

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *IL-6*, *IL-10* У ЛИЦ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Седых А. В. [1],

Щепоткина К. А. [1],

Останкова Ю. В. [1],

Рассохин В. В. [1],

Загальская (Боева) Е. В. [1],

Книжникова А. А. [1],

Норка А. О. [1],

Галиновская Н. В. [2],

Беляков Н. А. [1]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Россия

[2] Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

ANALYSIS OF SOME POLYMORPHIC IL-6, IL-10 GENE VARIANTS IN INDIVIDUALS WITH PSYCHONEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF LONG COVID

Sedykh A. V. [a],

Shchepotkina K. A. [a],

Ostankova Yu. V. [a],

Rassokhin V. V. [a],

Zagalskaya (Boeva) E. V. [a],

Knizhnikova A. A. [a],

Norka A. O. [a],

Halinouskaya N. V. [b],

Belyakov N. A. [a]

[a] St. Petersburg Pasteur Institute, Russia

[b] Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Резюме

Цель исследования: изучить особенности психоневрологического статуса и аллельного распределения некоторых полиморфных локусов генов *IL-6* (интерлейкин-6), *IL-10* (интерлейкин-10) у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. Основная группа была представлена 130 пациентами (18-60 лет) с наличием установленного факта, перенесенного COVID-19, и временной связи между заболеванием и развитием жалоб на состояние здоровья. Производилась оценка клинических, неврологических и психопатологических симптомов. Контрольная группа включала 116 человек с отсутствием острых инфекционных или соматических патологий, хронических заболеваний, а также жалоб на соматическое и психическое здоровье. Изучаемыми генетическими маркерами являлись полиморфные варианты rs1800795 (IL-6) и rs1800871 (IL-10), получение нуклеотидных последовательностей, включающих указанные SNP, проводили прямым секвенированием по Сенгеру.

Результаты. Психоневрологическая симптоматика у лиц с постковидным синдромом встречалась в 1/3 случаев и характеризовалась выраженной полиморфностью. У 49,5% наблюдались признаки тревожных, у 29,4% — депрессивных явлений, выраженных на субклиническом или клиническом уровне. Выявлены существенные межгрупповые различия в распределении генотипов полиморфизма (-174G>C) гена *IL6* ($p<0,0001$). Наблюдалась выраженная редукция частоты «дикого» гомозиготного генотипа GG (6,92% против 28% в контроле; $p<0,001$), что может отражать его потенциальную протективную роль в отношении развития нейроковидных осложнений или, напротив, связь с тяжелым течением COVID-19. Обнаружено преобладание гетерозиготного генотипа GC в основной группе (69,23% против

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

50% в контроле; p=0,0032). Анализ распределения генотипов (-819C>T) *IL10* также выявил различия между группами (p=0,0388).

Заключение. Поражения нервной системы, когнитивных функций и психоэмоциональной сферы в больший степени определяют клиническую симптоматику постковидных расстройств. Выявлена роль полиморфных вариантов (-174G>C) *IL6* (rs1800795) и (-819C>T) *IL10* (rs1800871) в модуляции иммунного ответа и патогенезе постковидного синдрома, что согласуется с центральным положением цитокиновой регуляции в SARS-CoV-2-индуцированном воспалении.

Ключевые слова: постковидный синдром, психоневрологический статус, ИЛ-6, ИЛ-10, полиморфизм, лабораторная диагностика, прогностические маркеры.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Abstract

The aim: to study the characteristics of the psychoneurological status and allelic distribution of some polymorphic loci in the IL-6 (interleukin-6), IL-10 (interleukin-10) genes in patients with Long COVID.

Materials and methods. The study group consisted of 130 patients (aged 18-60) with a known history of COVID-19 and a temporal association between the disease and the development of health complaints. The control group included 116 individuals with no acute infectious or somatic pathologies, chronic diseases, or complaints about somatic or mental health. The genetic markers examined were polymorphic variants of rs1800795 (IL-6) and rs1800871 (IL-10). Nucleotide sequences including these SNPs were obtained using direct Sanger sequencing.

Results. Psychoneurological symptoms in individuals with Long COVID occurred in 1/3 cases and were characterized by pronounced polymorphism. Significant intergroup differences were found in the genotype distribution of the IL6 gene polymorphism (-174G>C) ($p<0.0001$). A marked reduction in the frequency of the "wild-type" homozygous GG genotype was observed (6.92% versus 28%; $p<0.001$), which may reflect its potential protective role against developing neuro-COVID complications or association with the severe COVID-19. A predominance of the heterozygous GC genotype was found in the study group (69.23% versus 50%; $p=0.0032$). Analysis of IL10 genotype (-819C>T) distribution also revealed differences between the groups ($p=0.0388$).

Conclusion. Damage to the nervous system largely determine the clinical symptoms of post-COVID disorders. The role of polymorphic variants (-174G>C) of IL6 (rs1800795) and (-819C>T) of IL10 (rs1800871) in modulating the immune response and the pathogenesis of post-COVID syndrome has been identified.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056
Keywords: long COVID, psychoneurological status, IL-6, IL-10, polymorphism, laboratory diagnostics, prognostic markers.

10.15789/2220-7619-AOS-18056

1 Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной SARS-CoV-2, стала серьёзной угрозой для человечества и привела к глобальным проблемам в системе здравоохранения и социально-экономической сфере. По состоянию на 1 июня 2025 года было зарегистрировано 778 049 411 случаев заражения коронавирусом, включая 7 096 922 летальных исхода; показатель летальности составил 0,9%, что ниже значений прошлых лет [24, 26]. Несмотря на снижение тяжести течения заболевания и летальности, COVID-19 продолжает оказывать влияние на общественное здоровье. Хотя большинство пациентов демонстрируют полное клиническое выздоровление после перенесенной коронавирусной инфекции, у существенной доли переболевших развиваются стойкие патологические состояния различной степени выраженности, сохраняющиеся на протяжении длительного временного периода - от нескольких недель до многих месяцев и даже лет после острой фазы заболевания COVID-19, формируя тем самым комплекс отдаленных последствий перенесенного заболевания [1]. Сохранение клинических симптомов у инфицированных людей в течение как минимум трёх месяцев после начала заболевания или появление новых симптомов, длящихся более двух месяцев, без других объяснений и альтернативных диагнозов, получило название «Long COVID», «состояние после COVID-19», «хронический COVID» или «пост-ковидный синдром» [8, 23, 25]. Развитие постковидного синдрома не зависит от тяжести заболевания и может наблюдаться даже у пациентов, перенесших НКИ с бессимптомным течением. Постковидный синдром затрагивает различные системы органов, приводя к респираторным, сердечно-сосудистым, эндокринологическим и нейропсихиатрическим последствиям [8, 23].

Неврологический постковидный синдром или «нейроковид» представляет собой одно из наиболее клинически значимых осложнений со

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

стороны центральной нервной системы, характеризующееся комплексом когнитивных расстройств (феномен "мозгового тумана"), цефалгическим синдромом, вегетативной дисрегуляцией, нарушениями цикла сон-бодрствование и психоэмоциональной лабильностью. Среди различных факторов, влияющих на развитие нейроковида, центральное место занимает активация иммунного ответа с гиперпродукцией цитокинов [15]. Провоспалительные цитокины, в частности ключевые представители интерлейкинового семейства – интерлейкины 1 и 6 (Interleukins 1 and 6 – IL-1, IL-6) – и фактор некроза опухоли-α (Tumor Necrosis Factor-α – TNF-α), выступают в качестве медиаторов острой фазы иммунного ответа, инициируя каскад воспалительных реакций при первичном контакте с патогеном, тогда как синтез противовоспалительных регуляторных молекул, среди которых особое значение имеет интерлейкин-10 (Interleukins 10 – IL-10), активируется на более поздних стадиях инфекционного процесса, выполняя критически важную функцию модуляции воспалительной реакции, предотвращения избыточного повреждения тканей и восстановления иммунного гомеостаза [18]. Показано, что цитокины участвуют в развитии нейровоспалительных реакций при различных неврологических патологиях. Дисрегуляция IL-6 приводит к нарушениям работы нейронов и активации воспалительных реакций микроглии. Повышенные уровни интратекального IL-6 были обнаружены при различных заболеваниях мозга, от черепно-мозговой травмы, шизофрении и депрессии [22] до болезни Альцгеймера [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

При COVID-19 ключевую роль играет дисбаланс в регуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Исследования демонстрируют значительное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с тяжелым течением заболевания в острой фазе инфекции [5]. Одновременно наблюдается увеличение концентрации

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

противовоспалительного цитокина IL-10, который модулирует воспалительный ответ посредством подавления активности провоспалительных цитокинов и иммунокомпетентных клеток, участвующих в противовирусной защите [16]. У пациентов с постковидным синдромом сохраняется длительная персистенция цитокинов в центральной нервной системе (ЦНС), что может вызывать нейродегенеративные изменения и дисфункцию нейрональных сетей [20].

Помимо гуморальных факторов иммунного ответа, таких как цитокины, значительный интерес представляет и состояние клеточного звена адаптивного иммунитета. Современные данные указывают на то, что вирус SARS-CoV-2 способен вызывать длительные изменения в адаптивном иммунном ответе, в частности, влияя на функцию тимуса – центрального органа созревания Т-лимфоцитов. Важным индикатором функциональной активности тимуса и процессов тимопоэза является уровень Т-клеточных эксцизионных кругов (TREC – T-cell Receptor Excision Circles). Снижение уровня TREC отражает нарушение выхода наивных Т-лимфоцитов из тимуса и было ассоциировано с тяжелым течением COVID-19, что может вносить вклад в длительную иммунную дисрегуляцию при постковидном синдроме [2, 3, 10, 13, 19, 21]. Учитывая, что провоспалительные цитокины, такие как IL-6, могут оказывать супрессивное влияние на тимус, представляет интерес комплексная оценка взаимосвязи между генетическими вариантами цитокинов и функциональным состоянием Т-клеточного звена иммунитета через призму уровня TREC.

Генетический полиморфизм в локусах, кодирующих цитокины, обусловливает значительную межиндивидуальную вариабельность иммунного ответа, формируя широкий спектр иммунофенотипических особенностей. Особый интерес представляют полиморфные варианты генов

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

IL6 и *IL10*, определяющие дифференциальную экспрессию этих медиаторов воспаления и, как следствие, вариабельность интенсивности воспалительного каскада. В частности, однонуклеотидный полиморфизм rs1800795 (G>C) в промоторной области гена *IL6* (-174 позиция) демонстрирует значимую ассоциацию с рядом воспалительных патологий, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона и кардиоваскулярные заболевания, а также модулирует индивидуальный риск развития послеоперационных осложнений, трансплантационных реакций и эффективность биологической терапии [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Аналогично, полиморфный маркер rs1800871 (C>T) в регуляторном регионе гена *IL10* (-819 позиция) оказывает существенное влияние на предрасположенность к аутоиммунным процессам, таким как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника [9]. Учитывая ключевую роль данных цитокинов в регуляции воспалительного ответа при инфекции SARS-CoV-2 и их длительную персистенцию при постковидных состояниях, изучение вклада указанных однонуклеотидных вариантов (single-nucleotide polymorphism – SNP) в патогенез постковидного синдрома представляется перспективным направлением исследований, в том числе в рамках поиска потенциальных предиктивных маркеров постковидного синдрома.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей психоневрологического статуса и аллельного распределения некоторых полиморфных локусов генов *IL-6* (интерлейкин-6), *IL-10* (интерлейкин-10) в выборке пациентов с диагностированным постковидным синдромом.

2 Материалы и методы

Исследование проводилась на клинических базах ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора и ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Российской Федерации за счет гранта Российского научного фонда № 23–45–10017 в рамках российско-белорусского сотрудничества.

Исследование одобрено к проведению Этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера № 84 от 16 февраля 2023 г. Все обследованные лица предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Основная группа была представлена 130 пациентами, которые отвечали следующим критериями включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, наличие установленного факта перенесенной новой короновирусной инфекции, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) SARS-CoV-2, присутствие временной связи между перенесенным заболеванием и развитием основных жалоб на состояние соматического и ментального здоровья. В рамках исследования проводился сбор анамнеза о жизни и заболевании следующими специалистами – врачом-инфекционистом, неврологом, психиатром-наркологом и медицинским психологом. Оценка в рамках неврологического обследования таких когнитивных сфер как внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию проводилась с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (от англ. Monreal Cognitive Assessment, MoCA). Для оценки психоэмоционального состояния применялись методики «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)» и «Симптоматический опросник SCL-90».

Контрольная группа исследования включала 116 человек в сопоставимом возрасте от 18 до 60 лет, отсутствием острых инфекционных или соматических патологий на момент обследования, хронических заболеваний, а также субъективных жалоб на соматическое состояние и психическое здоровья.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

Материалом исследования служили образцы цельной крови, полученные от целевой и контрольной групп, получена в рамках рутинных обследований.

В качестве изучаемых генетических маркеров были выбраны полиморфные варианты, перечисленные в таблице 1.

Экстракцию ДНК осуществляли с использованием коммерческого набора «НК-Магно-UltraPure-A» (ООО «ЛабПэк». Россия) и автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот «Auto-Pure 96» («Allsheng», Китай), согласно инструкциям производителей. Концентрацию и чистоту исследуемой ДНК определяли по соотношению A260/A280 на приборе «NanoDrop One» (Thermo Scientific, США).

Для определения полиморфных вариантов генов *IL-6, IL-10* проводили ПЦР с использованием набора реагентов «ПЦР-микс» (Синтол, Москва) на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США). Для проведения реакции были подобраны специфические олигонуклеотидные праймеры (табл. 2). Последовательности праймеров подбирали с помощью программы OligoAnalyzer (IDT, США) [https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer]. Специфичность праймеров проверяли в программе BLAST [https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi].

Условия ПЦР включали в себя этапы, приведенные в таблице 3.

Продукты амплификации были очищены и оценены на предмет длины и концентрации фрагментов. Секвенирующую реакцию проводили, согласно инструкции к набору реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. (Applied Biosystems, США), с прямых и обратных праймеров в трех повторностях для каждой пары праймеров каждого образца. Определение нуклеотидных последовательностей проводили с использованием капиллярного

10.15789/2220-7619-AOS-18056

электрофореза на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

Для оценки уровней молекул TREC в целевой группе со всеми образцами тотальной ДНК проводили количественную мультиплексную Real-time ПЦР с использованием набора реагентов «TREC/KREC-AMP PS» (ФБУН НИИ Пастера, СПб) в соответствии с инструкцией производителя [4].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью лицензионных программ MS Excel, Prizm 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). Для оценки статистической значимости различий использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса, расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ), критерий Манна—Уитни, а также проверку соответствия распределения по закону Харди-Вайнберга.

3 Результаты исследования

Психоневрологические особенности. Неврологическая симптоматика в постковидном периоде у пациентов основной группы (n=130) характеризовалась выраженной полиморфностью. Было установлено наличие изменений функции черепных нервов в виде ослабления реакции зрачков на свет, ухудшения аккомодации, птозом верхнего века и параличом лицевого нерва (5,4 % пациентов). В 7,6 % случаев были выявлены асимметрия, гипорефлексия или гиперрефлексии глубоких рефлексов. У 15,3 % пациентов было отмечено истощение или отсутствие поверхностных брюшных рефлексов. Двухсторонние патологические кистевые рефлексы (Россолимо, Вартенберга) и патологические стопные рефлексы (Бабинского) были зарегистрированы в 6,1 % и 6,9 % случаев, соответственно. При этом симптомы поражения мозжечка наблюдались у 9,2% пациентов в виде наличия горизонтального нистагма, неустойчивости в позе Ромберга, шаткости,

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

мозжечкового тремора, нечеткости выполнения координаторных проб (пальценосовой и пяточно-коленной). Признаки поражения экстрапирамидной системы и эпилептический синдром встречались наименее часто (3,8%). Результаты частоты встречаемости неврологических нарушений представлены на рисунке 1.

При оценке общего состояния когнитивных функций по методике «MoCA» у 65,4% отсутствовали когнитивные нарушения, в 26,9% случаев выявлены лёгкие когнитивные расстройства, у 7,7% респондентов в постковидном периоде обнаружено значимое снижение общего состояния когнитивных функций (сумма баллов при выполнении методики составила менее 26).

При этом наибольшие трудности в выполнении заданий были обнаружены в субтесте «Отсроченное воспроизведение», который оценивает состояние долговременной механической памяти. Стоит также отметить, что характер выполнения субтеста «Зрительно-конструктивные навыки» выявлял определённую инертность и тугоподвижность действий респондентов.

Исследование психоэмоционального состояния лиц в постковидном периоде позволило выявить наличие у 64,9% участников астенических жалоб (упадок сил, снижение работоспособности, чувство «разбитости» после сна и т.п.), у 55% жалоб тревожного характера (беспокойство, «жвачка мыслей», физиологические проявления тревоги и т.п.), у 30,5% жалоб на проявление депрессивных явлений (сниженное настроение, нарушения аппетита и сна, утрата интересов и увлечений и т.п.).

По результатам методики «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) у 49,5% респондентов были выявлены признаки тревожных и у 29,4% депрессивных явлений, выраженных на субклиническом или клиническом уровне.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

В рамках оценки выраженности психопатологической симптоматики в постковидном периоде по методике SCL-90 обнаружено превышение нормативных показателей по такой шкале, как: «Соматизация» (1,01 ± 0,77) (табл. 4).

Генетический анализ исследуемой когорты пациентов выявил присутствие всех возможных генотипических вариантов по изучаемым полиморфным локусам (-174G>C) гена *IL6* и (-819C>T) гена *IL10*, что свидетельствует о выраженной генетической гетерогенности исследуемой выборки. Демографические характеристики, включая возрастное и гендерное распределение, в целом соответствовали контрольной группе, за исключением гендерно-ассоциированных особенностей распределения некоторых генотипов: гомозиготные варианты GG полиморфизма (-174G>C) *IL6* и TT полиморфизма (-819C>T) *IL10* были обнаружены исключительно у пациентов женского пола. Данный феномен может быть объяснен ограниченным размером выборки, который не обеспечил достаточной репрезентативности для полного отражения генетического полиморфизма, характерного для генеральной совокупности (табл. 6). При этом следует отметить, что наблюдаемая гендерная асимметрия в распределении генотипов может быть истинной и требует дальнейшего изучения на более масштабных выборках для верификации полученных результатов.

Проведен анализ распределения частот генотипов полиморфных вариантов (-174G>C) гена *IL6* и (-819C>T) гена *IL10* на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (таблица 6).

Анализ распределения генотипов изучаемых полиморфных вариантов продемонстрировал различную картину в исследуемых группах. В контрольной группе не было обнаружено значимых отклонений от равновесия Харди-Вайнберга для анализируемых локусов, что свидетельствует об

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

отсутствии систематических ошибок генотипирования и значимого популяционного смещения. При этом в группе пациентов полиморфный вариант *IL10* (rs1800871) также не показал отклонений от равновесного распределения, тогда как для локуса *IL6* (rs1800795) было выявлено достоверное нарушение равновесия ($p<0,0001$).

Генетический анализ выявил существенные межгрупповые различия в распределении генотипов полиморфизма (-174G>C) гена *IL6* – χ^2=19,526, df=2, $p<0,0001$. В частности, в группе пациентов наблюдалась выраженная редукция частоты «дикого» гомозиготного генотипа GG (6,92% против 28% в контроле; OR=0,195; 95% ДИ: 0,089-0,430; $p<0,001$), что может отражать его потенциальную протективную роль в отношении развития нейроковидных осложнений. Параллельно было обнаружено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа GC в группе пациентов (69,23% против 50% в контроле; χ^2=8,674, OR=2,25, 95% ДИ: 1,336-3,788, df=1, p=0,0032), что указывает на его возможную ассоциацию с повышенной восприимчивостью к развитию нейроковидного синдрома. При этом частота гомозиготного варианта CC не демонстрировала значимых межгрупповых различий ($p>0,05$).

Анализ распределения генотипов (-819C>T) *IL10* также выявил различия между контрольной группой и целевой: χ^2=6,497, df=2, p=0,0388. При этом не выявлены различия в частоте встречаемости генотипов CT и CC, однако гомозиготный генотип TT встречается достоверно реже в группе пациентов (5,38% против 15%; OR=0,33; ДИ: 0,132-0,831; p=0,0176).

Для оценки потенциального влияния изучаемых генетических вариантов на функциональное состояние Т-клеточного звена иммунитета был проведен сравнительный анализ уровней TREC в зависимости от генотипов полиморфных вариантов (-174G>C) гена *IL6* и (-819C>T) гена *IL10* (Рис. 2).

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Статистическая значимость различий в распределении уровней TREC между носителями разных генотипов (например, GG vs. GC vs. CC для гена *IL6*) оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для попарных сравнений. Уровень статистической значимости (p-value) был установлен на отметке $p < 0,05$.

Как показали результаты, достоверных статистических различий в уровнях TREC между группами, сформированными по генотипам (-174G>C) *IL6* и (-819C>T) *IL10*, выявлено не было ($p > 0,05$ для всех попарных сравнений). Несмотря на отсутствие статистической значимости, отмечена тенденция к более высоким значениям медианы уровня TREC у носителей генотипа GG полиморфизма (-174G>C) гена *IL6* по сравнению с другими генотипическими группами. Для подтверждения или опровержения данной тенденции требуются дальнейшие исследования на более крупной выборке.

4 Обсуждение

Современные исследования демонстрируют, что патологическое воздействие SARS-CoV-2 носит мультисистемный характер, затрагивая не только респираторный тракт, но и нервную систему. Нейротропные свойства вируса реализуются через несколько механизмов инвазии в ЦНС, включая как прямые пути проникновения (через обонятельные нервы или гематоэнцефалический барьер), так и опосредованные (посредством системного воспалительного ответа), что приводит к развитию нейровоспалительного процесса с характерными неврологическими проявлениями в виде когнитивного дефицита и аффективных расстройств [8, 24]. Результаты проведенного исследования подтверждают выраженную полиморфность неврологических отклонений у пациентов с пост-ковидным синдромом. При этом, уязвимость психоэмоционального состояния была связана с симптомами астении, выражавшиеся в наличии повышенной

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

утомляемости, снижения выносливости, слабости, истощения после минимальных физических усилий.

Особую патогенетическую значимость приобретает дисрегуляция цитокинового каскада, проявляющаяся значительным повышением уровня провоспалительного IL-6, что ассоциировано с развитием гипервоспалительного синдрома и нейрональным повреждением, и компенсаторной активацией противовоспалительного IL-10, выполняющего иммунорегуляторную функцию. Критическое значение в патогенезе как острой фазы инфекции, так и отдаленных неврологических последствий имеет динамическое равновесие между провоспалительными (IL-6) и противовоспалительными (IL-10) цитокинами, определяющее степень выраженности системного воспаления и вероятность его хронизации [11].

Генетический полиморфизм, в частности SNPs, играют существенную роль в регуляции экспрессии генов, модулируя уровень транскрипции и, как следствие, функциональную активность кодируемых белков. Особый интерес представляет полиморфный вариант (-174G>C, rs1800795), локализованный в промоторной области гена *IL6*, который способен влиять на его транскрипционную активность и может вносить вклад в патогенез постковидного синдрома.

Наблюдаемое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в группе пациентов с постковидным синдромом может быть обусловлено комплексом взаимосвязанных факторов. Основное объяснение связано с функциональным влиянием анализируемого SNP rs1800795 (-174G>C) в гене *IL6* на экспрессию данного цитокина, что приводит к селективному давлению в постковидный период. Особенно показательным является значительное снижение частоты гомозиготного генотипа GG среди пациентов (6,92%) по сравнению с контрольной группой (28%), что может отражать два возможных механизма

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

селекции: с одной стороны, данный генотип может быть связан с повышенной уязвимостью к тяжелому течению COVID-19, приводя к уменьшению числа его носителей в постковидной выборке; с другой стороны, ассоциированная с GG пониженная экспрессия IL-6 может оказывать протективное действие, ограничивая патологическую активацию иммунного ответа и предотвращая избыточное нейровоспаление. Параллельно выявленное достоверное преобладание гетерозиготного генотипа GC (69,23% против 50,0% в контроле) соответствует гипотезе о его селективном преимуществе, которое может быть обусловлено промежуточным уровнем экспрессии IL-6, обеспечивающим оптимальный баланс между эффективным противовирусным ответом и контролем воспалительного процесса. Эти данные подчеркивают ключевую роль генетически детерминированной регуляции цитокинового ответа в патогенезе постковидных осложнений.

Ряд функциональных исследований указывает на неоднозначный и противоречивый эффект генотипов. Так, в иранской когорте генотип rs1800795 GG (78/140 (55,7%)) и аллель G (205/280 (73,2%)) были значимо связаны с более высоким риском тяжелой инфекции COVID-19 [12]. В исследовании турецкой популяции аллель C rs1800795 и генотип CC, CG были связаны с более высокими уровнями интерлейкина-6 [6]. Такие результаты могут указывать на эффект контекстного окружения и/или сцепленного наследования полиморфизма (-174G>C) rs1800795 с другими полиморфными вариантами регуляторной области. Такие варианты формируют гаплотипы, которые модифицируют и регулируют активность транскрипции *IL-6*. Вероятно, аллель C в составе определенных гаплотипов приводит к увеличению экспрессии *IL-6*, способствуя патогенезу нейроковида, тогда как аллель G в составе других гаплотипов обеспечивает низкую продукцию *IL-6*, что уменьшает риск развития постковидного синдрома.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

Для полиморфизма (-819 C>T) *IL10* не было выявлено никакой статистической разницы в частоте генотипов между группой контроля и пациентов, за исключением варианта генотипа TT, который встречался в группе пациентов достоверно реже, чем в контроле (5,38% против 15%). Алелль T связан со сниженной экспрессией гена *IL10*, что способствует уменьшению воспалительного ответа. Избыточная продукция IL-10 характерна для алелля C, что может способствовать персистенции воспаления [17]. Вероятнее всего, иммунный ответ зависит от алеллей в составе гаплотипов или от сочетания с другими генетическими факторами, которые вместе регулируют работу медиаторов в поствоспалительном ответе. Генетический анализ полиморфного варианта (-819C>T) гена IL10 выявил отсутствие статистически значимых различий в распределении большинства генотипов между контрольной группой и когортой пациентов. Однако было обнаружено достоверное снижение частоты гомозиготного генотипа TT среди пациентов (5,38%) по сравнению с контрольной группой (15%) ($p<0,05$), что может иметь важное патогенетическое значение. Согласно литературным данным, аллель T ассоциирован со сниженной транскрипционной активностью гена IL10, что приводит к умеренному подавлению противовоспалительного ответа, в то время как аллель C характеризуется повышенной экспрессией IL-10, что может способствовать хронизации воспалительного процесса за счет механизмов избыточной иммуносупрессии [21]. Можно предположить, что регуляция иммунного ответа при постковидном синдроме осуществляется не через изолированное действие отдельных аллелей, за счет сложных взаимодействий в составе гаплотипов или в комбинации с другими генетическими факторами. Вероятно, баланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов определяется комплексным влиянием полиморфных вариантов различных генов цитокинов.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Оценена связь тяжести течения COVID-19 с распределением генотипов *IL6* (rs1800795) (табл. 7) и *IL10* (rs1800871) (табл. 8).

Генетико-эпидемиологический анализ выявил выраженную корреляцию между аллельными вариантами полиморфного локуса (-174G>C) гена *IL6* и степенью тяжести клинического течения заболевания. Статистически значимое преобладание генотипов CC и CG в когорте пациентов с легкой и среднетяжелой формами патологии (p<0,001) свидетельствует о потенциальной протективной роли данных аллельных комбинаций. Особенно показательным является полное отсутствие гомозиготного генотипа CC среди пациентов с тяжелым течением заболевания, что позволяет рассматривать данный генетический вариант в качестве маркера благоприятного прогноза. Гетерозиготный вариант GC демонстрирует промежуточный фенотипический профиль, что подтверждается статистически значимыми различиями в его распределении между группами различной степени тяжести (p<0,001). Наибольшую клиническую значимость представляет выявленная исключительная ассоциация гомозиготного генотипа GG с тяжелыми формами заболевания (p<0,001). Данное наблюдение, в сочетании с доказанной ролью *IL6* в патогенезе цитокинового шторма, позволяет рассматривать этот генетический маркер как перспективный предиктор неблагоприятного течения заболевания.

Анализ распределения полиморфного варианта гена *IL10* в зависимости от тяжести течения заболевания выявил ряд клинически значимых закономерностей. Особого внимания заслуживает полное отсутствие гомозиготного генотипа TT в когорте пациентов с тяжелой формой патологии (p>0,05), что может указывать на потенциальную протективную роль данного аллельного варианта. При анализе других аллельных вариантов данного локуса (CC и CT) не было обнаружено статистически значимых различий в их

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

распределении между сравниваемыми клиническими группами (p>0,05), что свидетельствует об отсутствии выраженной ассоциации этих генотипов с тяжестью течения заболевания.

Генетический анализ выявил выраженную ассоциацию полиморфных вариантов гена *IL6* с тяжестью клинических проявлений: генотип CC демонстрирует четкую корреляцию с легкими и среднетяжелыми формами заболевания, тогда как генотип GG обнаруживает исключительную ассоциацию с тяжелыми случаями (p<0,001). Сниженная экспрессия IL-6, характерная для генотипа GG, может оказывать негативное влияние на ранние этапы формирования иммунного ответа, приводя к его дисрегуляции и неадекватному противовирусному ответу. Однако в контексте нейроковидных осложнений данный генотип, по-видимому, проявляет протективные свойства, что свидетельствует о вовлечении альтернативных патогенетических механизмов в развитии неврологических последствий. При исследовании полиморфного варианта (-819C>T) гена *IL10* было отмечено отсутствие гомозиготного генотипа TT среди пациентов с тяжелым течением заболевания, однако статистическая значимость данного наблюдения не достигла порогового уровня (p>0,05). Этот факт может указывать на потенциальную, но не подтвержденную в текущем исследовании, связь между сниженной экспрессией IL-10 (ассоциированной с аллелем T) и тяжестью заболевания.

По данным литературы, уровень TREC и активность тимуса ассоциированы с тяжестью и характером течения COVID-19 [3, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Современные исследования патогенеза постковидных состояний выявляют устойчивые нарушения иммунной регуляции, сохраняющиеся длительное время после элиминации вируса. Согласно литературным данным [10, 19], персистенция вирусных антигенов

10.15789/2220-7619-AOS-18056

способна индуцировать глубокие и стойкие изменения в иммунной системе, проявляющиеся комплексом взаимосвязанных патологических процессов. Особое внимание исследователей привлекает феномен клонального истощения Т-лимфоцитов, сопровождающийся выраженным дисбалансом в субпопуляционном составе клеток памяти и формированием хронического провоспалительного фона, сохраняющегося даже после клинического выздоровления. В этом контексте представляет интерес работа Зурочки А.В. с соавторами [0], демонстрирующая стойкие нарушения в Т-клеточном звене адаптивного иммунитета у пациентов, перенесших COVID-19. Авторами выявлены значительные отклонения в процессах тимус-зависимого созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, что может объяснять длительное сохранение иммунной дисфункции в постковидном периоде. Эти данные согласуются с концепцией вирус-индуцированного ремоделирования иммунной системы, при котором SARS-CoV-2 вызывает не только транзиторные, но и потенциально долгосрочные изменения в функционировании адаптивного иммунитета.

В связи с вышесказанным отдельный интерес в нашем исследовании представляла оценка взаимосвязи между изученными генетическими вариантами и функциональным состоянием Т-клеточного звена иммунитета, оцененным по уровню TREC. Статистически значимых ассоциаций между генотипами полиморфизмов в генах *IL6* и *IL10* и уровнем TREC выявить не удалось. Это может указывать на то, что влияние данных конкретных генетических вариантов на патогенез постковидного синдрома в большей степени опосредовано прямым цитокиновым дисбалансом и нейровоспалением, нежели чем через существенное нарушение тимопоэза, по крайней мере, в рамках нашей когорты. Однако, нельзя игнорировать наблюдавшуюся тенденцию к более высоким медианным уровням TREC у носителей генотипа GG полиморфизма *IL6* (rs1800795). Если при расширении

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

выборки указанная тенденция достигнет статистической достоверности, это может иметь важное патогенетическое объяснение. Поскольку аллель G ассоциирован с пониженной экспрессией IL-6, можно предположить, что более низкий уровень этого провоспалительного цитокина создает менее супрессивную среду для функции тимуса. Известно, что IL-6, наряду с другими провоспалительными медиаторами, может индуцировать атрофию тимуса и подавлять Т-клеточный неогенез. Таким образом, носители генотипа GG, потенциально имея менее выраженный провоспалительный фон, могут демонстрировать лучшую сохранность тимической функции и, как следствие, более высокий уровень выхода наивных Т-лимфоцитов (что и отражается в уровне TREC) в постковидный период. Эта лучшая регенеративная способность Т-клеточного пула, в свою очередь, может способствовать более эффективному восстановлению иммунного гомеостаза после перенесенной инфекции и, возможно, лежать в основе выявленной ассоциации генотипа GG исключительно с тяжелыми формами COVID-19 (в острой фазе), но при этом требующей дальнейшего изучения его роли в долгосрочных последствиях.

В недавних работах показано, что уровни TREC у пациентов с постковидным синдромом коррелировали с частотой наивных Th- и Т-цитотоксических клеток и превышали значения у здоровых доноров, что может указывать на компенсаторную реакцию после острой лимфопении [13]. Такой эффект возможен вследствие активации иммунного ответа со стороны провоспалительных цитокинов во время острой фазы и последующим смещением баланса в сторону меньшего IL-6 и большего IL-10. Таким образом, хотя не выявлено корреляций между уровнем TREC и генотипами анализируемы интерлейкинов (CC/GC/GG) *IL6* и (CC/CT/TT) *IL10*, более высокая медиана TREC, определенная в группе с генотипом GG гена *IL6*, может указывать на наличие слабой связи, требующей дальнейшего изучения. Перспективным направлением при этом является изучение роли TREC и

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

тимической функции в рамках более широкой иммунологической панели у пациентов с постковидным синдромом, с учетом их генетического профиля, для выявления комплексных предикторов исхода и потенциальных мишеней для реабилитационных вмешательств.

5 Заключение

Учитывая механизм прямого и опосредованного воздействия SARS-CoV-2 на головной мозг, именно симптомы поражения нервной системы, в том числе, когнитивных функций и психоэмоциональной сферы в больший степени определяют клиническую симптоматику постковидных расстройств. В данной связи, важным аспектом сопровождения лиц в постковидном периоде является привлечение неврологов и медицинских психологов с целью оказания комплексного и системного реабилитационного воздействия после перенесённого COVID-19.

Была выявлена роль полиморфных вариантов (-174G>C) *IL6* (rs1800795) и (-819C>T) *IL10* (rs1800871) в модуляции иммунного ответа и патогенезе постковидного синдрома, что согласуется с центральным положением цитокиновой регуляции в SARS-CoV-2-индуцированном воспалении. Полученные данные позволяют рассматривать эти генетические маркеры как потенциальные детерминанты риска развития и тяжести отдаленных последствий COVID-19, однако их клиническая значимость определяется сложным взаимодействием в рамках гаплотипов и контекстом других генетических и эпигенетических факторов.

Несмотря на предварительный характер некоторых результатов, обусловленный ограничениями объема выборки (особенно для редких генотипов), исследование обосновывает перспективность дальнейшего изучения выявленных ассоциаций. Для верификации полученных данных и установления статистически достоверных взаимосвязей необходимы

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

расширенные многоцентровые исследования с применением современных методов анализа.

Полученные результаты создают теоретическую основу для разработки персонализированных подходов к прогнозированию, профилактике и терапии постковидных осложнений, что представляет особую актуальность в контексте современных стратегий прецизионной медицины. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят уточнить вклад генетических факторов в патогенез отдаленных последствий COVID-19 и оптимизировать подходы к ведению пациентов.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда No 23-45- 10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества (https://rscf.ru/project/23-45-10017) и научно-исследовательской работы «Метаболические, структурные и молекулярно-генетические факторы развития когнитивных и психоневрологических нарушений у людей в постковидном периоде болезни. Обоснование и разработка диагностических и корригирующих технологий» и поддержано Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси (договор с БРФФИ № М23РНФ-134 от 02.01.2023)

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси (договор с БРФФИ № М23РНФ-134 от 02.01.2023)

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Полиморфные варианты *IL6* и *IL10*

Table 1. Polymorphic variants of IL6 and IL10

Ген / Gene	Генетический вариант / Genetic variant	Частота встречаемости минорного аллеля по данным gnomAD / Minor allele frequency according to gnomAD data	ClinVar
IL-6	NC_000007.14:g.22727026 G >C	46%	rs1800795
IL-10	NC_000001.11:g.206773289T>C	24%	rs1800871

Таблица 2. Нуклеотидные последовательности праймеров, использованные для амплификации фрагментов генов *IL6* и *IL10*

Table 2. Nucleotide sequences of primers used to amplify fragments of the IL6 and IL10 genes

Праймер / Primer	Нуклеотидная последовательность / Nucleotide sequence
IL-10F (rs1800871)	CAACTTCTTCCACCCCATCTTT
IL-10R (rs1800871)	GTGGGCTAAATATCCTCAAAGTT
IL-6F (rs1800795)	GTCAAGACATGCCAAAGTGCT
IL-6R (rs1800795)	GAGGGGCTGATTGGAAACC

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Таблица 3. Условия ПЦР для полиморфных вариантов rs1800795 гена *IL6* (−174G>C) и rs1800871 гена *IL10* (−819C>T).

Table 3. PCR conditions for polymorphic variants rs1800795 of the IL6 gene (−174G>C) and rs1800871 of the IL10 gene (−819C>T)

Цикл / Cycle	Температура °C / Temperature °C	Время / Time	Количество циклов / Number of cycles
1	95	5 мин. / min.	1
2	95	15 сек. / sec.	30
	60,5	30 сек. / sec.	
	72	30 сек. / sec.	
3	72	3 мин. / min.	1

Таблица 4. Выраженность психопатологической симптоматики (методика «SCL-90»), n=130

Table 4. Severity of psychopathological symptoms (Symptom Checklist-90), n=130

Шкалы SLR-90 / SLR-90 scales	*Среднее арифметическое (M) / Arithmetic mean (M)*	*Стандартное отклонение (SD) / Standard deviation (SD)*	*Нормативные значения / Normative values*
Соматизация / Somatization	1,01	0,77	<1
Обсессивность-компульсивность / Obsessive-compulsive	1,22	0,82	<1,3

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Межличностная сензитивность / Interpersonal sensitivity	0,87	0,73	<1,6
Депрессия / Depression	1,04	0,77	<1,3
Тревожность / Anxiety	0,83	0,82	<1,1
Враждебность / Hostility	0,73	0,66	<1,4
Фобическая тревожность / Phobic anxiety	0,44	0,61	<0,7
Паранойяльный тенденции / Paranoid tendencies	0,62	0,64	<1,3
Психотизм / Psychoticism	0,40	0,45	<0,9
Общий индекс тяжести симптомов / Total Symptom Severity Index	0,84	0,58	<1,1
Индекс наличного симптоматического дистресса / Present Symptom Distress Index	1,30	0,89	<1,8

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Таблица 5. Распределение генотипов полиморфных вариантов *IL6* (rs1800795) и *IL10* (rs1800871) по полу и возрасту в когорте пациентов.

Table 5. Distribution of genotypes of polymorphic variants of IL6 (rs1800795) and IL10 (rs1800871) by gender and age in the patient cohort

IL6 (rs1800795)				
		Генотип		
		GC	CC	GG
		N=91	N=30	N= 9
Возраст	Среднее ±SD	39,3 ±12	36,7 ±10.3	31,6 ±12.4
	Диапазон	20-60 лет	20-60 лет	19-58
Пол	Мужской	23	5	-
	Женский	68	25	9
IL10 (rs1800871)				
		Генотип		
		CC	CT	TT
		N=73	N=50	N= 7
Возраст	Среднее±SD	37,6 ±12	39,4 ±11,5	35 ±11,5
	Диапазон	19-60	22-60	21-53
Пол	Мужской	16	12	-
	Женский	57	38	7

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Таблица 6. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов *IL6* (rs1800795) и *IL10* (rs1800871) в контрольной группе и в группе пациентов; проверка на соответствие равновесию Харди-Вайнберга

Table 6. Distribution of genotype and allele frequencies of polymorphic variants of IL6 (rs1800795) and IL10 (rs1800871) in the control group and in the patient group; testing for compliance with Hardy-Weinberg equilibrium

Генотипы/Аллели / Genotypes/Alleles	Контрольная группа (N=116) / Control group (N=116)		Исследуемая группа (N=130) / Study group (N=130)	
	N	%	N	%
IL6 (rs1800795)				
GG	32	28	9	6,92
GC	58	50	90	69,23
CC	26	22	31	23,85
^{HW}p-Value	0,977		< 0,0001*	
C	110	47,4	152	58,5
G	122	52,6	108	41,5
IL10 (rs1800871)				
CC	54	46	73	56,15
CT	45	39	50	38,46
TT	17	15	7	5,38
^{HW}p-Value	0,1422		0,678	
T	79	34,1	64	24,6
C	153	65,9	196	75,4

Примечания: HW – распределение по закону Хайди-Вайнберга, значение p-Value для критерия $\chi 2$, статистически значимо при $p < 0,05$, * – достоверные отличия.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Notes: HW – Heidi-Weinberg distribution, p-Value for the χ2 criterion, statistically significant at p < 0.05, * – reliable differences.

Таблица 7. Анализ распределения генотипов полиморфизма гена *IL6* в зависимости от тяжести течения COVID-19 у пациентов.

Table 7. Analysis of the distribution of IL6 gene polymorphism genotypes depending on the severity of COVID-19 in patients

Тяжесть течения COVID-19	Генотип *IL6* (rs1800795)					
	CC		GC		GG	
	N=31	%	N=90	%	N=9	%
Легкая	26	83,9%	71	78,9%	-	-
Средняя	5	16,1%	15	16,7%	-	-
Тяжелая	-	-	4	4,4%	9	100%

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Таблица 8. Анализ распределения генотипов полиморфизма гена *IL10* в зависимости от тяжести течения COVID-19 у пациентов.

Table 8. Analysis of the distribution of IL10 gene polymorphism genotypes depending on the severity of COVID-19 in patients

Тяжесть течения COVID-19 / Severity of COVID-19	Генотип *IL6* (rs1800795) / IL6 genotype (rs1800795)					
	CC		GC		GG	
	N=31	%	N=90	%	N=9	%
Легкая / Mild	26	83,9%	71	78,9%	-	-
Средняя / Moderate	5	16,1%	15	16,7%	-	-
Тяжелая / Severe	-	-	4	4,4%	9	100%

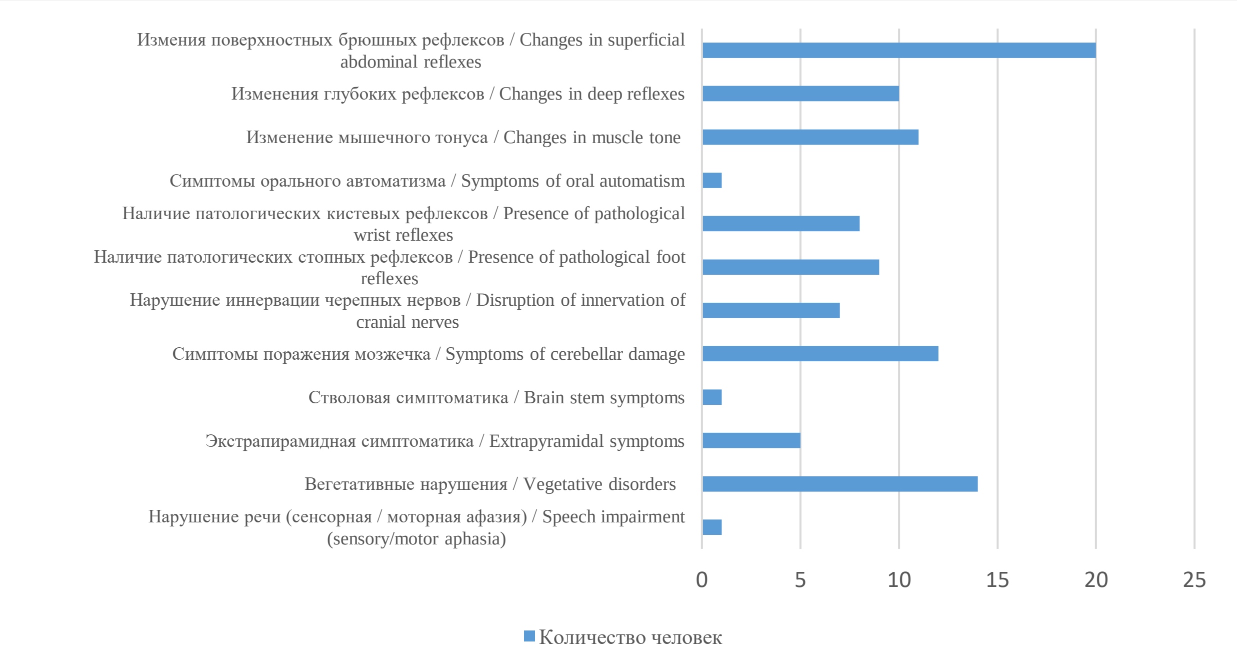
ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

РИСУНКИ

Рисунок 1. Результаты оценки основных неврологических симптомов, n=130

Figure 1. Results of the assessment of the main neurological symptoms, n=130

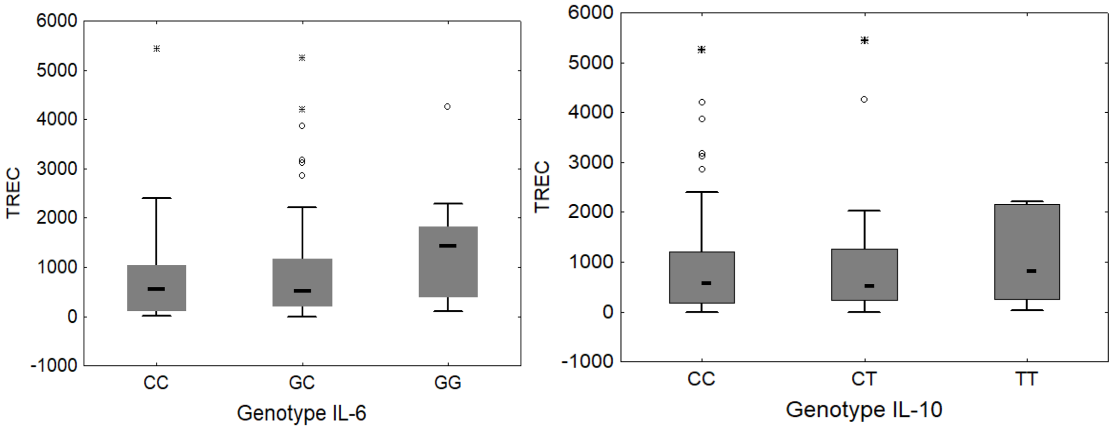


ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Рисунок 2. Взаимосвязь полиморфных вариантов (-174G>C) гена *IL6* и (-819C>T) гена *IL10* с уровнем TREC у пациентов с постковидным синдромом. Примечание. * – p > 0,05 (критерий Манна–Уитни)

Figure 2. The relationship between polymorphic variants (-174G>C) of the IL6 gene and (-819C>T) of the IL10 gene with the TREC level in patients with post-COVID syndrome.



Примечание. * – p > 0,05 (критерий Манна–Уитни)

Note. * – p > 0.05 (Mann–Whitney U test)

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Загальская (Боева) Екатерина Валериевна – к.м.н., заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ;
адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;
ORCID 0000–0003–0452–747;
e-mail: kathrine.boeva@gmail.com

Zagalyskaya (Boeva) Ekaterina Valerievna – MD, PhD, Head of the Chronic Viral Infection Department, Infectious Diseases Physician, St. Petersburg Pasteur Institute; Associate Professor, Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;
address: 197101, St. Petersburg, Mira St., 14;
ORCID 0000–0003–0452–747;
e-mail: kathrine.boeva@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Седых Анна Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ann_sedykh@mail.ru; ORCID: 0009-0003-0613-0383;

10.15789/2220-7619-AOS-18056
Anna Vasilyevna Sedykh – Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: ann_sedykh@mail.ru; ORCID: 0009-0003-0613-0383;

Щепоткина Кристина Андреевна - лаборант-исследователь лаборатории идентификации патогенов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kristinashchepotkina@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-0377-0536

Kristina Andreyevna Shchepotkina – Research Lab Assistant, Laboratory of Pathogen Identification, St. Petersburg Pasteur Institute; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: kristinashchepotkina@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-0377-0536;

Останкова Юлия Владимировна – к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2270-8897;

Yulia Vladimirovna Ostankova – PhD, Head of the Laboratory of HIV Immunology and Virology, Senior Researcher in the Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2270-8897;

Рассохин Вадим Владимирович – д.м.н., профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский

10.15789/2220-7619-AOS-18056
государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: ras-doc@mail.ru; SPIN-код: 419–014; ORCID 0000–0002–1159–0101;

Vadim Vladimirovich Rassokhin – MD, Professor, Professor in the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Leading Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: ras-doc@mail.ru; SPIN: 419–014; ORCID 0000–0002–1159–0101;

Книжникова Анастасия Александровна – медицинский психолог отделения хронической вирусной инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; аспирант кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nasya.sur@yandex.ru; SPIN-код: 5816-0529; ORCID: 0009-0005-0049-8448;

Anastasia Aleksandrovna Knizhnikova – Medical Psychologist, Department of Chronic Viral Infections, St. Petersburg Pasteur Institute; Postgraduate Student, Department of General and Clinical Psychology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: nasya.sur@yandex.ru; SPIN: 5816-0529; ORCID: 0009-0005-0049-8448;

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056
Норка Анна Олеговна – кандидат медицинских наук, врач-невролог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: norka-anna@mail.ru; SPIN-код: 5450-4331; ORCID 0000-0001-6483-7043, SPIN-код: 5450-4331;

Anna Olegovna Norka – MD, PhD, neurologist, St. Petersburg Pasteur Institute; Assistant Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: norka-anna@mail.ru; SPIN: 5450-4331; ORCID 0000-0001-6483-7043, SPIN: 5450-4331;

Наталья Викторовна Галиновская – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки Гомельского ГМУ; 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5 г; e-mail: stroke.ynt@tut.by; ORCID 0000-0002-1706-0144;

Natalia Viktorovna Halinouskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Gomel State Medical University; 246000, Republic of Belarus, Gomel, Lange str., 5 g; e-mail: stroke.ynt@tut.by; ORCID 0000-0002-1706-0144;

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ; руководитель Северо-Западного окружного центра по

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056
профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; SPIN-код: 5974-2630.

Nikolay Alekseevich Belyakov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Northwestern District Center for AIDS Prevention and Control, St. Petersburg Pasteur Institute; 197101, St. Petersburg, Mira St., 14; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; SPIN: 5974-2630.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-AOS-18056

Блок 3. Метаданные статьи

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *IL-6*, *IL-10* У ЛИЦ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

ANALYSIS OF SOME POLYMORPHIC VARIANTS OF IL-6, IL-10 GENES IN INDIVIDUALS WITH PSYCHONEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF LONG COVID

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ IL-6, IL-10 У ЛИЦ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

ANALYSIS OF POLYMORPHIC VARIANTS OF IL-6, IL-10 GENES IN INDIVIDUALS WITH LONG COVID

Ключевые слова: постковидный синдром, психоневрологический статус, ИЛ-6, ИЛ-10, полиморфизм, лабораторная диагностика, прогностические маркеры.

Keywords: long COVID, psychoneurological status, IL-6, IL-10, polymorphism, laboratory diagnostics, prognostic markers.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 17,

количество таблиц – 8,

количество рисунков – 2.

24.10.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Беляков Н.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Книжникова А.А., Норка А.А., Халезова Н.Б., Виноградова Е.И., Кушнир Я.Б. Постковидный сидром у жителей Северо-Запада России: клинико-лабораторные и психоневрологические последствия. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024;16(3):11-24.	1. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Boeva E.V., Knizhnikova A.A., Norka A.A., Khalezova N.B., Vinogradova E.I., Kushnir Ya.I. Postcovid syndrome in residents of North-West Russia: clinical, laboratory and neuropsychiatric consequences. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2024;16(3):11-24. (In Russ.)	https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-11-24.
2	Зурочка А.В., Добрынина М.А., Сафронова Э.А., Зурочка В.А., Зуйкова А.А., Сарапульцев Г.П., Забков О.И., Мосунов	Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Safronova E.A., Zurochka V.A., Zuikova A.A., Sarapultsev G.P., Zabkov O.I., Mosunov A.A.,	doi: 10.15789/2220-7619-AIT-17646

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

	А.А., Верховская М.Д., Дукардт В.В., Фомина Л.О., Костоломова Е.Г., Останкова Ю.В., Кудрявцев И.В., Тотолян А.А. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета через 6–12 месяцев после острой фазы коронавирусной инфекции: скрининговое исследование. Инфекция и иммунитет. 2024. 14(4): 756–768.	Verkhovskaya M.D., Ducardt V.V., Fomina L.O., Kostolomova E.G., Ostankova Y.V., Kudryavtsev I.V., Totolian A.A. Alterations in T cell immunity over 6–12 months post-COVID-19 infection in convalescent individuals: a screening study. Russian Journal of Infection and Immunity. 2024. Vol. 14. N. 4. P. 756-768 (In Russ.).	
3	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян А.А. Оценка уровней молекул TREC и KREC у больных COVID-19 с разной степенью тяжести течения заболевания.	Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Liubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolian A.A. Assessment of trec and krec levels in COVID-19 patients with varying disease severity // Russian Journal of Infection and Immunity.	doi: 10.15789/2220-7619-AOT-16937.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

	Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13. №5. С. 873-884.	2023. Vol. 13. N. 5. P. 873-884. doi: 10.15789/2220-7619-AOT-16937 (In Russ.).	
4	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // Инфекция и иммунитет. - 2022. - Т. 12. - №5. - С. 981-996. doi: 10.15789/2220-7619-MMF-2039	Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Liubimova N.E., Semenov A.V., Kuznetsova R.N., Totolian A.A. Modified quantitative approach for assessing peripheral blood TREC and KREC levels in immunodeficient patients // Russian Journal of Infection and Immunity. 2022. Vol. 12. N. 5. P. 981-996. (In Russ.).	doi: 10.15789/2220-7619-MMF-2039
5	Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, Noroozi S, Keshavarz P, Faramarz S. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of		doi: 10.1016/j.lfs.2020.118167. Epub 2020 Jul 29.

	coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Life Sci. 2020 Oct 1;258:118167.		PMID: 32735885; PMCID: PMC7387997.
6	Aydıngöz I. E., Kanmaz-Özer M., Gedikbaşi A., Vural P., Doğru-Abbasoğlu S., & Uysal M.. The combination of tumour necrosis factor-α− 308A and interleukin-10− 1082G gene polymorphisms and increased serum levels of related cytokines: susceptibility to vitiligo. Clinical and experimental dermatology, 40(1), 2015. 71-77.		doi: 10.1111/ced.12446
7	Cai J., Sun W., Huang J., Gamber M., Wu J., He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jun;26(6):1343-1345.		doi: 10.3201/eid2606.200412. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32163030; PMCID: PMC7258486.

8	Center for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions. CDC (2022) United States: U.S. Department of Health & Human Services. Available at:		https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html Access date: 08.06.2025.
9	Gibson AW, Edberg JC, Wu J, et al. The Role of IL-10 in Autoimmune Pathology. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013.		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6234/ Access date: 08.06.2025.
10	Glynne P., Tahmasebi N, Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. J. Investig. Med. 2022; 70: 61-67.		doi: 10.1136/jim-2021-002051.

11	Jafrin S., Aziz M. A., Islam M. S. Elevated levels of pleiotropic interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) are critically involved with the severity and mortality of COVID-19: An updated longitudinal meta-analysis and systematic review on 147 studies.Biomarker Insights,17, 2022, 11772719221106600.		https://doi.org/10.1177/11772719221106600 Access date: 08.06.2025.
12	Khafaei, M., Asghari, R., Zafari, F., & Sadeghi, M. (2024). Impact of IL-6 Rs1800795 and IL-17A Rs2275913 Gene Polymorphisms on the COVID-19 Prognosis and Susceptibility in a Sample of Iranian Patients. Cytokine, 174, 156445.		doi:10.21203/rs.3.rs-3215016/v1
13	Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Butenko A.A., Kudryavtsev I.V., Rubinstein A.A., Turenko A.S., Ostankova Y.V., Boeva E.V.,		doi: 10.3390/ijms26157258.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

	Knizhnikova A.A., Norka A.O., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Totolian A.A. T Cell Dynamics in COVID-19, Long COVID and Successful Recovery. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(15): 7258.		
14	Lyra e Silva N.M., Gonçalve R.A., Pascoal T.A. et al. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease. Transl Psychiatry 11, 251 (2021).		https://doi.org/10.1038/s41398-021-01349-z.
15	Mattioli, F., Piva, S., Stampatori, C., Righetti, F., Mega, I., Peli, E., ... & De Palma, G. (2022). Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment		doi: 10.1016/j.jns.2021.120061

	for ICU patients. Journal of the neurological sciences, 432, 120061.		
16	Moore K. W., de Waal Malefyt R., Coffman R. L., O'Garra, A.. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annual review of immunology. 19(1). 2001. 683-765.		doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
17	Oleksyk TK, Shrestha S, Truelove AL, Goedert JJ, Donfield SM, Phair J, Mehta S, O'Brien SJ, Smith MW. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS. Genes Immun. 2009 Jun;10(4):309-22.		doi: 10.1038/gene.2009.9.
18	Pawlikowska L., Tran M.N., Achrol A.S., McCulloch C.E., Ha C., Lind D.L., Hashimoto T., Zaroff J., Lawton M.T., Marchuk D.A.,		doi: 10.1161/01.STR.0000141932.44613.b1.

	Kwok P.Y., Young W.L; UCSF BAVM Study Project. Polymorphisms in genes involved in inflammatory and angiogenic pathways and the risk of hemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformations. Stroke. 2004 Oct;35(10):2294-300.		
19	Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., Howe A., Munier C.M.L., Patel S.K., Juno J.A., Burrell L.M., Kent S.J., Dore G.J., Kelleher A.D., Matthews G.V. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat. Immunol. 2022; 23(2): 210-216.		doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

20	Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):762-768.		doi: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940; PMCID: PMC7108125.
21	Rosichini M., Bordoni V., Silvestris D.A., Mariotti D., Matusali G., Cardinale A., Zambruno G., Condorelli A.G., Flamini S., Genah S., Catanoso M., Del Nonno F., Trezzi M., Galletti L., De Stefanis C., Cicolani N., Petrini S., Quintarelli C., Agrati C., Locatelli F., Velardi E. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity. J Allergy Clin Immunol. 2023 Apr;151(4):911-921.		doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.022.

22	Sasayama D., Hattori K., Wakabayashi C., Teraishi T., Hori H., Ota M., Yoshida S., Arima K., Higuchi T., Amano N., Kunugi H. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2013 Mar;47(3):401-6.		doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.001.
23	Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., Yu X.G., Li J.Z., Alter G., Walt D.R. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. Clin. Infect. Dis. 2023; 76: e487-e490.		doi: 10.1093/cid/ciac722.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

24	World Health Organization (WHO). WHO COVID-19 Dashboard. 2025.		https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths. Accessed date: 06.07.2025.
25	Zawilska J. B., Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID //Journal of Psychiatric Research. 2022. Т. 156. С. 349-360.		doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.045
26	Zhu N. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team // New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382, № 8. P. 727-733.		doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

10.15789/2220-7619-AOS-18056

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)