

УДК 617.713-002-022:578.825.11-06:616.98:578.834.1:575.17

**Поліморфізм нуклеотидної послідовності гена IFNL4 (rs12979860) у пацієнтів з герпетичним кератитом після перенесеного COVID-19****Середа К. В.**<sup>1</sup>, канд. мед. наук; **Городна О. В.**<sup>2</sup>, канд. біол. наук; **Нечипоренко М. В.**<sup>2</sup>, канд. біол. наук; **Дрожжина Г. І.**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, професор; **Лівшиць Л. А.**<sup>2</sup>, д-р біол. наук, професор<sup>1</sup> ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ (Україна)**IFNL4 rs12979860 polymorphism in patients with herpetic keratitis and a history of COVID-19****Sereda K. V.**<sup>1</sup>, **Gorodna O. V.**<sup>2</sup>, **Nechyporenko M. V.**<sup>2</sup>, **Drozhzhyna G. I.**<sup>1</sup>, **Livshits L. A.**<sup>2</sup><sup>1</sup> SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa (Ukraine)<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv (Ukraine)**Резюме**

**Мета.** Вивчити можливий зв'язок поліморфізмів C/T rs12979860 гена IFNL4 зі схильністю до розвитку герпетичного кератиту (ГК) у осіб після перенесеного COVID-19.

**Матеріал та методи.** Всього проаналізовано 50 очей у 50 хворих у загальній групі пацієнтів із ГК (n=50), що

розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції. Група обстеження включала: а) хворі з первинним ГК після перенесеного COVID-19 (n=16) та б) хворі з рецидивом ГК після перенесеного COVID-19 (n=34). Генотип пацієнта за поліморфізмом гена IFNL4 (rs12979860), визначався методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням флуоресцентно мічених зондів TaqMan. За допомогою аналізу кривих ампліфікації було отримано всі поліморфні варіанти за однонуклеотидним варіантом C/T rs12979860 гена гена IFNL4 (CC, CT, TT). Для аналізу було використано дані генотипування групи порівняння (n=73), що включала жінок, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості та не мали проявів очних хвороб, взяті з проекту N 0120U104508. В якості контролю було використано дані генотипування осіб популяційної контрольної групи (n=100), які були отримані з бази даних лабораторії геноміки людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України. Ці групи включали здорових неспоріднених індивідів з різних регіонів України.

**Результати.** В результаті порівняльного аналізу розподілу генотипів та поліморфних варіантів між індивідами з групи обстеження: 1) групою порівняння; 2) контрольною групою за критерієм Фішера – було отримано статистично значущу відмінність (p<0,05). Подібний порівняльний аналіз проводили між індивідами з групи з рецидивуючим ГК та контрольною групою. Частота го-

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukrj.ophthalmol.20261513>

UDC: 617.7

**Corresponding Author:** Ludmila A. Livshits, Dr Sc (Biol), Professor and Head, Human Genomics Laboratory, Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv. Email: livshits@edu.imbg.org.ua

Received 2025-09-15

Accepted 2026-01-24

**Cite this article as:** Sereda K.V., Gorodna O.V., Nechiporenko M.V., Drozhzhyna G.I., Livshits L.A. IFNL4 rs12979860 polymorphism in patients with herpetic keratitis and a history of COVID-19. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2026; 1:5-13.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Sereda K.V., Gorodna O.V., Nechiporenko M.V., Drozhzhyna G.I., Livshits L.A., 2026

моzigотного генотипу CC була вірогідно вищою у групі пацієнтів з ГК.

**Висновки.** Встановлено асоціацію гомозиготних генотипів CC (rs12979860) гена IFNL4 з розвитком рецидивуючого герпетичного кератиту. Аallel C можна розглядати в якості генетичного маркера спадкової схильності щодо ризику розвитку герпетичного кератиту у осіб, що перенесли COVID-19.

**Ключові слова:** герпетичний кератит, COVID-19, поліморфізм гена, IFNL4, рогівка

## Abstract

**Purpose:** To investigate a possible association between IFNL4 rs12979860 variants and susceptibility to herpetic keratitis (HK) in individuals with a history of COVID-19.

**Material and Methods:** The study group included 50 eyes in 50 patients with HK and a history of COVID-19 (16 patients with primary HK and 34 patients with recurrent HK). Patients were genotyped for IFNL4 rs12979860 using Taqman probe real-time polymerase chain reaction. Analysis of amplification curves was performed to obtain all polymorphic variants of IFNL4 SNP rs12979860. Genotyping data of the comparison group (n = 73; women with a history

## Вступ

Герпетичний кератит (ГК) залишається однією з основних причин зниження гостроти зору та є актуальною проблемою офтальмології, особливо у контексті пандемії COVID-19. Імунні порушення, спричинені вірусом SARS-CoV-2, можуть провокувати реактивацію латентних вірусних інфекцій, зокрема герпетичної [1, 2].

Однією з основних причин інфекційної сліпоти в розвинених країнах є герпетичний кератит (ГК), спричинений вірусом простого герпесу I типу (ВПГ-1) [3-6]. Якщо при первинному ГК найбільш частим ураженням рогівки є поверхневий кератит, то при рецидиві захворювання у 20–48% випадків розвивається стромальний ГК та ендотеліт [7]. Сьогодні стромальний ГК є однією з найчастіших форм рецидивуючої очної інфекції, яка асоціюється з найбільшою втратою зору [8].

Коронавірусна хвороба – інфекційне захворювання, що може супроводжуватися розвитком очних проявів, зокрема: кон'юнктивітом, переднім увеїтом, склероувеїтом, реактивацією хронічного переднього увеїту, вітритом, панувеїтом, крововиливами в сітківку, оклюзією артерій та вен сітківки, мультифокальним хоріоретинітом і центральною серозною хоріоретинопатією [9-13]. У дослідженні Wu et al. [14] встановлено, що понад 30% пацієнтів з COVID-19 мали очні прояви. Відомо, що COVID-19 може сприяти загостренню хронічних інфекційних захворювань, зокрема пов'язаних із герпесвірусами. Описано окремі випадки розвитку герпетичного кератиту під час активної

of COVID-19 of various severity but without manifestations of eye disease during hospitalization for COVID-19) were available from project N 0120U104508 and were used for analysis in this study. Genotyping data of the population control group (n = 100) were available from the database of the Human Genomics Laboratory, Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine and were used as controls. These groups included healthy individuals from various Ukrainian regions who were not related to each other.

**Results:** Fisher exact test showed a significant difference ( $p < 0.05$ ) in the distribution of genotypes and polymorphic variants (alleles) between the study group and the comparison group and between the study group and the control group. We compared the distribution of genotype and alleles for rs12979860 between patients with recurrent HK and the control group. The homozygous (CC) genotype of rs12979860 was significantly more common in patients with HK.

**Conclusion:** We found an association between the homozygous CC genotype of IFNL4 (SNP rs12979860) with recurrent HK. The C allele could be viewed as a genetic marker of inherited predisposition to HK in individuals with a history of COVID-19.

**Keywords:** herpetic keratitis, COVID-19, gene polymorphism, IFNL4, cornea.

фази COVID-19, що, ймовірно, було зумовлено реактивацією вірусу простого герпесу [15].

Імунна система пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 характеризується імуносупресією, зниженням рівня Т-лімфоцитів та природних клітин-кілерів, а також синдромом «цитокінового шторму». Такий стан є доволі сприятливим для реактивації ВПГ-1. У роботі Majtanova et al. [3] описано п'ять клінічних випадків герпетичного кератиту у пацієнтів з підтвердженим COVID-19. Автори припускають, що інфекція SARS-CoV-2 може бути фактором ризику розвитку герпетичного кератиту або бути потенційним активатором цього захворювання.

Окрім зовнішніх чинників, значну роль у варіабельності клінічного перебігу інфекційних захворювань відіграють генетичні особливості пацієнта. Комплексне вивчення взаємозв'язку між клінічними проявами герпетичного кератиту, перенесеним COVID-19 та генетичними особливостями організму робить його актуальним у персоналізованому підході до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання.

Інтерферони (IFNs) вважаються першою лінією захисту від патогенів, у тому числі респіраторних вірусів. Під час ініціації противірусної імунної відповіді, IFNs відіграють важливу роль у пригніченні вірусної реплікації, належачи до системи вродженого імунітету, та водночас впливають на формування адаптивного імунітету [16, 17]. У цьому процесі беруть участь два основні типи IFN: тип I (IFN-I) та тип III (IFN-III), також відомий як IFN-λ (IFNL) [18].

Дослідження генетичного поліморфізму нуклеотидної послідовності гена, що кодує IFNL, надали докази того, що поліморфний варіант rs12979860 асоційований зі швидкістю кліренсу вірусу гепатиту С (HCV) та інших РНК-вірусів [19]. В наших попередніх дослідженнях, а також в дослідженнях інших авторів було встановлено, що цей поліморфний варіант асоційований із відповіддю на терапію пегільованим інтерфероном у пацієнтів з хронічним гепатитом С [20]. Griffiths et al. [21] також показали, що рівень експресії гена IFNL4, а також варіанти поліморфізму rs12979860 асоційовані з рецидивом та тяжкістю перебігу рецидивуючої інфекції, спричиненої вірусом простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1). Водночас наявні дані свідчать, що rs12979860 не визначає сприйнятливості до інфікування, а передусім пов'язаний із швидкістю кліренсу вірусу та тяжкістю перебігу.

З огляду на це, ми припускаємо, що поліморфний варіант rs12979860 можна розглядати, як перспективний генетичний маркер спадкової схильності до різного ступеня тяжкості перебігу вірусного захворювання, і, зокрема, клінічного фенотипу у пацієнтів з ГК після перенесеного захворювання на COVID-19. Враховуючи існуючі на сьогодні дані, ми сконцентрували своє дослідження на вивченні асоціації між функціонально значущими варіантами поліморфізму нуклеотидної послідовності гена IFNL4 зі схильністю до розвитку герпетичного кератиту у осіб після перенесеного COVID-19.

**Мета.** Вивчити можливий зв'язок поліморфізмів С/Т rs12979860 гена IFNL4 зі схильністю до розвитку герпетичного кератиту у осіб після перенесеного COVID-19.

#### Матеріал та методи дослідження

Всього проаналізовано 50 очей у загальній групі пацієнтів із ГК (n=50), що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції. В групу обстеження входили: а) хворі з первинним ГК після перенесеного COVID-19 (n=16) та б) хворі з рецидивом ГК після перенесеного COVID-19 (n=34). Середній вік в обох групах склав 55 років (SD14,8). Для проведення даного дослідження було здійснено відбір зразків цільної крові у 50 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділі патології рогівки ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» після перенесеного COVID-19.

Критерії включення у дослідження: хворі з ГК, який розвинувся після перенесеного захворювання на COVID-19. Критерії виключення: наявність цукрового діабету, аутоімунних захворювань або станів, що супроводжуються імуносупресією.

Для підтвердження факту перенесення COVID-19 інфекції визначали рівні антитіл IgG до спайкового білку (S-RBD) коронавірусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у венозній крові. Референтні значення становили: 40–

50 AU/ml – погранична «сіра» зона, >50 AU/ml – позитивний.

За ступенем тяжкості перебігу COVID-19 пацієнтів було поділено на дві групи: легкий перебіг (без пневмонії) та середньо-важкий перебіг (з пневмонією без реанімації) [22].

За клінічною формою ураження рогівки визначали епітеліальний деревоподібний ГК, стромальний не некротизуючий ГК та виразково-некротичний ГК (згідно до класифікації Liesegang, TJ, 1999) [23].

Для аналізу було використано дані генотипування групи порівняння (n=73), що включала жінок, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості та не мали проявів очних хвороб, взяті з проекту N 0120U104508. В якості контролю було використано дані генотипування осіб популяційної контрольної групи (n=100), які були отримані з бази даних лабораторії геноміки людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України. Ці групи включали здорових неспоріднених індивідів з різних регіонів України.

Таким чином, в дослідження було включено: група обстеження, в яку увійшли пацієнти з герпетичним кератитом і в анамнезі мали перенесений COVID-19; група порівняння та група популяційного контролю.

Збір цільної крові для виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові з використанням ЕДТА (антикоагулянт) проводився з дотриманням основних правил біоетики. Письмова інформована згода на проведення даного дослідження була отримана від кожного пацієнта. Для забезпечення ідентифікації та збереження анонімності було введено номенклатуру зразків ДНК, що включало числовий код. Протокол дослідження був розглянутий і схвалений Комітетом з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (08.09.2025/№1).

Генотип пацієнта за поліморфізмом гена IFNL4 (rs12979860) визначався методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням флуоресцентно мічених зондів TaqMan [24]. Набір реагентів для генотипування rs12979860 виробництва «Thermo Fisher Scientific» (США). Принцип дії полягає у тому, що під час ампліфікації фермент Taq ДНК-полімераза, завдяки своїй 5'→3' нуклеазній активності, руйнує зонд, який зв'язався з комплементарною ділянкою ДНК, що спричиняє відокремлення репортерного флуорохрому (наприклад, FAM або VIC) від гасильного (TAMRA). Унаслідок цього зростає інтенсивність флуоресценції, яка прямо пропорційна кількості копій ампліфікованої ДНК і реєструється приладом у режимі реального часу. Для аналізу використовували два флуоресцентні барвники: FAM – специфічний для алеля Т, та VIC – для алеля С.

Статистична обробка результатів. Порівняння розподілу в досліджуваній і контрольній групах проводилося за допомогою критерія Фішера з використанням інтернет-ресурсу «OpenEpi». За допомогою цього ж

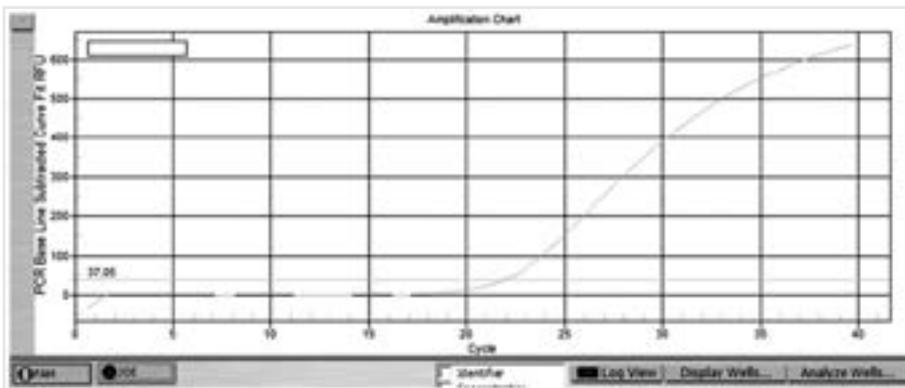
ресурсу було розраховано відношення шансів (Odds Ratio) з відповідними 95% довірчими інтервалами.

### Результати

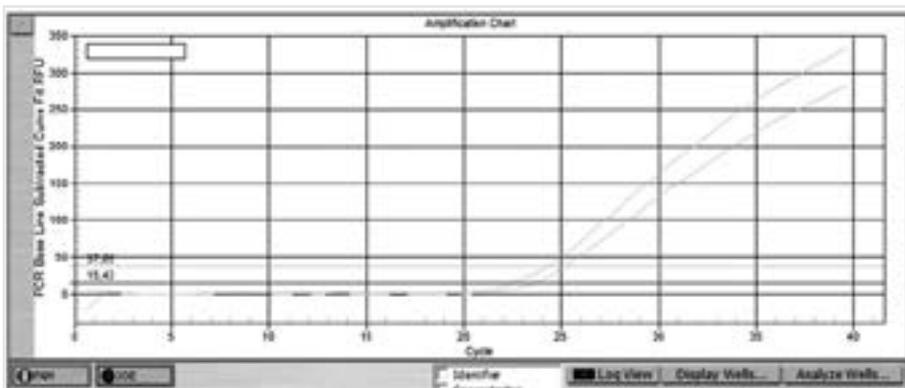
Визначення генотипів за поліморфізмом Т/С гена IFNL4 проводилось у хворих на герпетичний кератит (n=50) з первинним та рецидивуючим перебігом захворювання, які перенесли коронавірусне захворювання різного ступеня тяжкості. В результаті, за допомогою аналізу кривих ампліфікації, було отримано всі поліморфні варіанти за одонуклеотидним варіантом (rs12979860) Т/С гена IFNL4.

У реакційній суміші містяться праймери, що забезпечують специфічне копіювання ділянки гена IFNL4, та флуоресцентно мічені зонди TaqMan, кожен з яких розпізнає один із двох можливих варіантів нуклеоти-

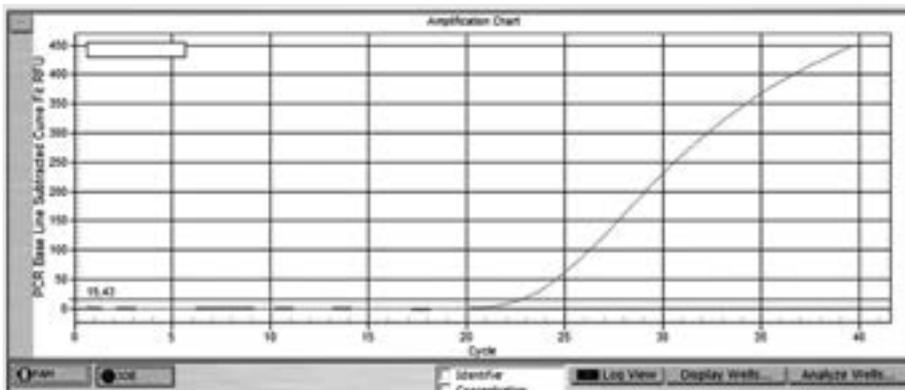
ду – С або Т. На графіках інтенсивність флуоресценції (вісь Y) відображає кількість накопиченої ДНК, а вісь X – кількість циклів ампліфікації. Рис. 1 (гомозигота ТТ) – показує наростання сигналу лише у флуоресцентного барвника FAM, який специфічно зв'язується з алелем Т. Відсутність сигналу у барвнику VIC вказує на наявність двох однакових алелів Т. Рис. 2 (гетерозигота ТС) – відзначається одночасне зростання сигналів у двох барників (FAM та VIC), що свідчить про присутність обох варіантів – Т і С. Рис. 3 (гомозигота СС) – спостерігається флуоресценція виключно у каналі VIC, що відповідає алелю С. Різниця у формі кривих та моменті перетину порогового рівня флуоресценції дає можливість достовірно визначити генотип кожного зразка. Таким чином, за результатами аналізу кривих ампліфікації було отримано всі поліморфні варіанти



**Рис. 1.** Гомозигота ТТ. Залежність інтенсивності флуоресценції у зразку від кількості циклів ампліфікації ДНК



**Рис. 2.** Гетерозигота ТС. Залежність інтенсивності флуоресценції у зразку від кількості циклів ампліфікації ДНК



**Рис. 3.** Гомозигота СС. Залежність інтенсивності флуоресценції у зразку від кількості циклів ампліфікації ДНК

за одонуклеотидним варіантом Т/С rs12979860 гена IFNL4 (CC, TC, TT).

Проведено аналіз як загальної групи пацієнтів з герпетичним кератитом, так і підгруп – із первинним та рецидивуючим типом ГК. Усі порівняння здійснювалися з контрольною популяційною групою. Результати розподілу генотипів та частоти алелів в досліджуваній та контрольній групі показані в таблиці 1.

В результаті порівняльного аналізу розподілу генотипів та поліморфних варіантів між групою обстеження (n=50) та контрольною (n=100) групою за критерієм Фішера було отримано статистично значущу відмінність ( $p = 0,0119 < 0,05$ ) між даними групами. Частота гомозиготного генотипу CC була вірогідно вищою у групі пацієнтів з ГК. При дослідженні відношення шансів для генотипу CC було отримано такі значення: OR = 2,432, при ДІ 95% (1,213–4,957). До того ж, було встановлено статистично значущу різницю ( $p = 0,03078$ ) розподілу генотипу CC між групою

пацієнтів з рецидивуючим ГК (n=34) та популяційним контролем (n=100). Дослідження відношення шансів показало такі результати: OR = 2,423 при ДІ 95% (1,09–5,387).

Також нами було проведено порівняльний аналіз розподілу генотипів та алелів поліморфних варіантів Т/С гена IFNL4 між групою обстеження та групою порівняння, що складалася з дорослих жінок, що хворіли на коронавірусну хворобу, але не мали в анамнезі ГК. Результати розподілу генотипів та поліморфних варіантів Т/С гена IFNL4 між групою обстеження та групою порівняння представлено у таблиці 2.

Проведений аналіз за критерієм Фішера показав статистично значущу відмінність ( $p = 0,007 < 0,05$ ) між представленими групами. Частота генотипу CC у групі пацієнтів, хворих на ГК, виявилася вищою порівняно з групою порівняння, що є схожим результатом при попередньому порівнянні групи обстеження та популяційним контролем.

**Таблиця 1.** Розподіл генотипів та поліморфних варіантів Т/С гена *IFNL4* у групі обстеження (1) у пацієнтів з первинним (2) та рецидивуючим (3) герпетичним кератитом та у контрольній популяційній групі

Локус IFNL4, rs12979860, генотипи	Група обстеження, n=50	Первинний герпетичний кератит, n=16	Рецидивуючий герпетичний кератит, n=34	Контрольна група, n=100	P-value	OR (95% CI)
	1	2	3	4		
Генотипи (%)						
TT	8,0%	0	12,0%	9,0%	P>0,05	-
TC	30,0%	37,0%	26,0%	51,0%	P>0,05	-
CC	62,0%	63,0%	62,0%	40,0%	P <sub>1-4</sub> =0.0119	2,432 (1,213 – 4,957)
					P <sub>3-4</sub> =0.03078	2,423 (1,09 - 5,387)
Алелі (%)						
T	23,0%	81,3%	75,0%	34,0%	P>0,05	-
C	77,0%	18,7%	25,0%	66,0%	P>0,05	-

**Таблиця 2.** Розподіл генотипів та поліморфних варіантів Т/С гена *IFNL4* у групі пацієнтів з герпетичним кератитом та у групі порівняння

Локус IFNL4, rs12979860, генотипи	Група порівняння*, n=73	Група обстеження, n=50	P-value	OR (95% CI)
Генотипи, n(%)				
TT	18,0%	8,0%	P>0,05	-
TC	45,0%	30,0%	P>0,05	-
CC	37,0%	62,0%	0.007	2.756 (1.314 – 5.887)
Алелі				
T	40,0%	23,0%	P>0,05	-
C	60,0%	77,0%	P>0,05	-

\* Група пацієнтів із перенесеним COVID-19 без ознак герпетичного кератиту

**Таблиця 3.** Розподіл генотипів та поліморфних варіантів Т/С гена *IFNL4* за тяжкістю перебігу COVID-19 в групі пацієнтів хворих на герпетичний кератит та в групі порівняння

Локус <i>IFNL4</i> , rs12979860	Група обстеження з герпетичним кератитом, n=50		Група порівняння*, n=73		P-value	OR (95% CI)
	1	2	3	4		
	Легкі n=32	Середньо-важкі n=18	Легкі n=63	Середньо-важкі n=10		
Генотипи, n (%)						
ТТ	9,0%	5,0%	21,0%	0	P>0,05	-
ТС	31,0%	28,0%	46,0%	40,0%	P>0,05	-
СС	60,0%	67,0%	33,0%	60,0%	$P_{1-3}=0.01772$	2,923 (1,214 – 7,038)
Алелі						
Т	25,0%	19,4%	43,7%	20,0%	P>0,05	-
С	75,0%	80,6%	56,3%	80,0%	P>0,05	-

ляційної контрольної групи. Дослідження відношення шансів показало OR = 2,756 при ДІ 95% (1,314–5,887).

Групу обстеження та групу порівняння було розподілено залежно від ступеня тяжкості перебігу COVID-19: легкий та середньо-важкий. Результати розподілу генотипів та поліморфних варіантів Т/С гена *IFNL4* у цих групах показано у таблиці 3.

В результаті порівняння груп за критерієм Фішера було отримано статистично значущу відмінність ( $p = 0,01772 < 0,05$ ) у розподілі генотипу СС між пацієнтами з легким перебігом хвороби COVID-19, що мали в анамнезі ГК, та групою порівняння без ознак очних захворювань. Частота генотипу СС була більш поширеною серед пацієнтів з групи ГК з легким перебігом хвороби COVID-19 у порівнянні з індивідами з групи порівняння, що мали легкий перебіг хвороби COVID-19. Відношення шансів для індивідів з обох груп становило OR=2,923 при ДІ 95% (1,214–7,038).

### Обговорення

Механізми, якими COVID-19 здатен провокувати реактивацію ВПГ-1, наразі до кінця не з'ясовані, проте висуваються кілька гіпотез. Відомо, що у пацієнтів з важкою коронавірусною хворобою спостерігається зниження кількості CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів, натуральних кілерів. У пацієнтів з тяжкою формою інфекції COVID-19 спостерігається порушений імунітет, що характеризується зниженням кількості CD4+ та CD8+ Т-клітин; реактивація або коінфекція з іншими вірусами добре задокументовані серед пацієнтів з COVID-19 [25].

В попередніх дослідженнях було встановлено, що перенесене інфікування вірусом SARS-CoV-2 пов'язане з порушенням імунної відповіді, і може сприяти активації латентних вірусів, зокрема герпесу [26, 27].

Індивідуальна сприйнятливність до вірусів значною мірою визначається генетичними чинниками. Відомо, що один і той самий вірус у різних людей може викликати широкий спектр проявів – від безсимптомного носійства до важких уражень. Дослідження свідчать, що така різниця зумовлена генетичною варіабельністю людини: алельні варіанти генів, які контролюють синтез білків імунної системи, можуть підвищувати або знижувати схильність до тяжкості перебігу інфекції [26].

Імунна реакція організму людини на інфекцію SARS-CoV-2 включає вроджені та адаптивні реакції. Внутрішньоклітинний каскадний сигнал призводить до вироблення численних прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкін 1 (IL-1) та 6 (IL-6) та інтерферони (IFN). Інтерферони зазвичай захищають хазяїна від реплікації вірусу, індуюючи апоптоз інфікованих клітин [28].

Дослідження генетичних чинників спадкової схильності до інфікування та чутливості різних клітин до ураження вірусом SARS-CoV-2 відкриває перспективи визначення генетичних маркерів прогнозу перебігу захворювання та фундаментальної бази для персоналізованої терапії захворювання на COVID-19 [29].

Основними генами, які вивчаються, є ген рецептору входу вірусу у клітину ACE2; ген, що разом з ACE2 входить до ренін-ангіотензинової системи – ACE1; а також гени системи груп крові людини АВ0 [29, 30]. В наших попередніх дослідженнях rs4646994 гена ACE1 було встановлено, що носійство алеля І може розглядатися як потенційний фактор ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Попередні дослідження показали, що носії алеля І, зокрема з генотипом ІІ, мають на 20–30% нижчу експресію гена ACE1 у порівнянні з носіями генотипів ІД та DD [32]. У той же час, рівень білка ACE2 підвищений в епітелії легень у гомозигот І/І за геном ACE1 [33].

Декілька епігенетичних явищ пов'язують із інфекцією SARS-CoV-2, включаючи епігенетичну регуляцію ACE2 та IL6. Саме зміна експресії IL6 асоційована з розвитком тяжких симптомів COVID-19 через надмірне запалення [34]. Важливими генетичними чинниками регуляції експресії генів імунної системи та функціонування ендотелію, і зокрема ренін-ангіотензинової системи, є Toll-like receptors і, серед іншого, TLR4, а також рецептор вітаміну D [35].

Слід зазначити, що при дослідженні сітківки ока у хворих з різним клінічним перебігом COVID-19 також була виявлена асоціація клінічно значущих змін сітківки з генотипами інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE1 [36].

В наших дослідженнях, проведених серед дітей, які хворіли на COVID-19, було встановлено, що алель C rs12979860 гена IFNL частіше зустрічався у дітей з рекурентними (0,71) захворюваннями порівняно з епізодично хворіючими (0,29) ( $p < 0,05$  OR 3,2; CI 1,52–6,71) [37]. Тобто, алель C можна розглядати як алель ризику більш частого ураження вірусними інфекціями, що може бути пов'язано зі стимуляцією інтерферон-індукованих генів і підвищеною продукцією прозапальних цитокінів [38]. Наразі за результатами нашого дослідження встановлено, що алель C може виступати генетичним маркером ризику розвитку пневмонії у пацієнтів дитячого віку з COVID-19 [37].

Нами також було проведено порівняльний аналіз розподілу генотипів та поліморфних варіантів T/C гена IFNL4 між досліджуваною групою та групою порівняння, що складалася з дорослих осіб, що хворіли на коронавірусну хворобу, але не мали в анамнезі ГК.

Отримані дані свідчать про наявність статистично значущої асоціації між поліморфізмом T/C rs12979860 гена IFNL4 та схильністю до розвитку герпетичного кератиту у пацієнтів. Було встановлено, що гомозиготний генотип CC достовірно частіше спостерігається у пацієнтів з герпетичним кератитом, у порівнянні як з популяційним контролем, так і з пацієнтами, які перенесли COVID-19, але не мали супутніх очних інфекційних захворювань.

Найвищу частоту генотипу CC було виявлено у підгрупі з рецидивуючим герпетичним кератитом, що може вказувати на роль цього поліморфного варіанта як потенційного генетичного маркера схильності до повторного перебігу захворювання.

Подібні результати були отримані також в дослідженні Borivoje et al. (2019) [39], де вивчали потенційний зв'язок між генотипом пацієнта IFNL4 та рецидивуючим ГК. Було встановлено статистично вірогідну асоціацію ( $p < 0,01$ ) між розвитком рецидивуючого ГК та носійством алеля C rs12979860 як для гомозигот CC так і для гетерозигот CT. Отримані в даному дослідженні результати узгоджуються з результатами наших досліджень, проведених для пацієнтів дитячого віку, що хворіли на COVID-19 де було встановлено, що алель C (rs12979860) частіше зустрічається у дітей

з рекурентними респіраторними захворюваннями, а також переважав у групі дітей з пневмонією, що розвинулася внаслідок COVID-19 [37].

Підсумовуючи вищезазначені результати, отримані в рамках даного дослідження, можна зробити наступний висновок: встановлено асоціацію гомозиготного генотипу CC (rs12979860) гена IFNL4 з розвитком рецидивуючого герпетичного кератиту. Алель C можна розглядати в якості генетичного маркера спадкової схильності щодо ризику розвитку герпетичного кератиту у осіб, що перенесли COVID-19.

#### Авторський внесок

Дрожжина Г. І. – концепція дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, рецензування та редагування; Серета К. В. – концептуалізація; написання – дизайн; формальний аналіз, підготовка рукопису; Лівшиць Л. А. – загальний дизайн дослідження, проведення статистичного аналізу, упорядкування та написання основного тексту публікації; Городна О. В. – аналіз досліджуваної групи пацієнтів з ГК, проведення статистичного аналізу, написання основного тексту публікації; Нечипоренко М. В. – підготовка препаратів геномної ДНК та генотипування пацієнтів з групи порівняння, аналіз джерел наукових публікацій за тематикою. Усі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

#### Фінансування

Стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Частота, особливості патогенезу та клінічного перебігу, лікування первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту, що розвинувся після перенесеного захворювання COVID-19», реєстраційний номер №0123U101535.

#### Конфлікти інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

#### Відмова від відповідальності

Погляди, висловлені в поданій статті, є власними, а не офіційною позицією установи або спонсора.

#### Етичне схвалення досліджень за участю людей

Схвалено Комітетом з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (08.09.2025/№1).

#### Інформована згода

Інформована згода була отримана від усіх індивідуальних учасників, включених у дослідження.

#### Заява про доступність даних

Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

#### Скорочення

ГК – герпетичний кератит; ВПГ – вірус простого герпеса; IFNs – інтерферони; ПЛР – полімераза ланцюгова реакція; FAM – Fluorescein Amidite (флуоресцентний барвник); VIC – несиметричний ксантеновий барвник; TAMRA – тетраметілпродамін (ксантеновий барвник).

## Література

- Das N, Das J, Pal D. Stromal and endothelial herpes simplex virus keratitis reactivation in the convalescent period of COVID-19. A case report. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Mar 22;70(4):1410–1412. doi: 10.4103/ijo.IJO\_2838\_21.
- Maldonado MD, Romero-Aibar J, Pérez-San-Gregorio M A. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. *Epidemiol Infect.* 2021 Jun 16;149:e145. doi: 10.1017/S0950268821001333.
- Majtanova N, Kriskova P, Keri P. et al. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 24;57(5):412. doi: 10.3390/medicina57050412.
- St. Leger AJ, Rowe AM, Jeon S. et al. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Jan;32:88-101. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.002.
- Olsson J, Kok E, Adolfsson R. et al. Herpes virus seroepidemiology in the adult Swedish population. *Immun Ageing.* 2017 May 10;14:10. doi: 10.1186/s12979-017-0093-4. eCollection 2017.
- White ML, Chodosh J. Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline. *American Academy of Ophthalmology. Clinical Statements.* 2014.
- Remeijer L, Osterhaus A, Verjans G. Human herpes simplex virus keratitis: the pathogenesis revisited. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004 Dec;12(4):255-85. doi: 10.1080/092739490500363.
- Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis. *Ocul Surf.* 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11.
- Sanjay S, Srinivasan P, Jayadev C. et al. Post COVID-19 Ophthalmic Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 May 19;29(4):656-661.
- Sanjay S, Singh YP, Roy D, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R. Recurrent bilateral idiopathic anterior uveitis with vitritis post Coronavirus Disease 2019 infection. *Indian J Rheumatol* 2021;16:460-3.
- Sanjay S, Mutalik D, Gowda S, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R. Post Coronavirus Disease (COVID-19) Reactivation of a Quiescent Unilateral Anterior Uveitis. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(9):1843-1847. doi: 10.1007/s42399-021-00985-2.
- Sanjay S, Gowda PB, Rao B, Mutalik D, Mahendradas P, Kawali A, et al. Old wine in a new bottle – post COVID-19 infection, central serous chorioretinopathy and the steroids. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11:14. doi: 10.1186/s12348-021-00244-4.
- Mahendradas P, Hande P, Patil A, Kawali A, Sanjay S, Ahmed SA, et al. Bilateral Post Fever Retinitis With Retinal Vascular Occlusions Following Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus (SARS-CoV2) Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Oct-Nov;30(7-8):1715-1720. doi: 10.1080/09273948.2021.1936564.
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
- Soltani S, Sadrkhanloo M, Siri G, Zakeri A M, Emadi M S, et al. HSV-1 Infection Among COVID-19 Cases with Ocular and Neurological Manifestations. *Jundishapur J Microbiol.* 2023; 16(1): e135251. <https://doi.org/10.5812/ijm-135251>.
- Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021 Apr 1;184(7):1671-1692. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.029.
- Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol.* 2003 Jan;4(1):69-77. doi: 10.1038/ni875.
- Chronopoulou S, Tsochantaridis I. Interferon Lambda: The Next Frontier in Antiviral Therapy? *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 May 24;18(6):785. doi: 10.3390/ph18060785.
- Rugwizangoga B, Andersson ME, Kabayiza JC, Nilsson MS, Ármannsdóttir B, Aurelius J, Nilsson S, Hellstrand K, Lindh M, Martner A. IFNL4 Genotypes Predict Clearance of RNA Viruses in Rwandan Children With Upper Respiratory Tract Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Oct 4;9:340. doi: 10.3389/fcimb.2019.00340.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009 Oct 8;461(7265):798-801. doi: 10.1038/nature08463.
- Griffiths SJ, Koegl M, Boutell C, Zenner HL, Crump CM, Pica F, et al. A systematic analysis of host factors reveals a Med23-interferon- $\lambda$  regulatory axis against herpes simplex virus type 1 replication. *PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003514. doi: 10.1371/journal.ppat.1003514.
- Дрожжина ГІ, Середа КВ, Храменко НІ. Особливості перебігу герпетичного кератиту після COVID-19. *Офтальмол. журн.* 2024; 6: 3–9. doi.org/10.31288/oftalmolzh2024639
- Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea.* 1999 Mar;18(2):127-43. doi: 10.1097/00003226-199903000-00001.
- Gibson UE, Heid CA, Williams PM. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res.* 1996 Oct;6(10):995-1001. doi: 10.1101/gr.6.10.995.
- Kim JYH, Ragusa M, Tortosa F, Torres A, Gresh L, Méndez-Rico JA, et al. Viral reactivations and co-infections in COVID-19 patients: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2023 Apr 26;23(1):259. doi: 10.1186/s12879-023-08117-y.
- Franceschini E, Cozzi-Lepri A, Santoro A, Bacca E, Lancelotti G, et al. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study. *Microorganisms.* 2021 Sep 7;9(9):1896. doi: 10.3390/microorganisms9091896.
- Majtanova N, Kriskova P, Keri P, Fellner Z, Majtan J, Kolar P. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 24;57(5):412. doi: 10.3390/medicina57050412.
- Li H, Zhang J, Kumar A, Zheng M, Atherton SS, Yu FS. Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells. *Immunology.* 2006 Feb;117(2):167-76. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02275.x.
- Enguita-Germán M, Librero J, Leache L, Gutiérrez-Valencia M, Tamayo I, Jericó C, et al. Role of the AB0 blood group in COVID-19 infection and complications: A population-based study. *Transfus Apher Sci.* 2022 Jun;61(3):103357. doi: 10.1016/j.transci.2022.103357.
- Sienko J, Marczak I, Kotowski M, Bogacz A, Tejchman K, Sienko M, et al. Association of ACE2 Gene Variants with the Severity of COVID-19 Disease-A Prospective Obser-

- ational Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 2;19(19):12622. doi: 10.3390/ijerph191912622.
31. Harashchenko TA, Umanets TR, Gorodna OV, Krasnienkov DS, Antypkin YuG, Livshits LA. Association of the rs4646994 Polymorphism in the ACE1 Gene with the Severity of COVID-19 in Children from Ukraine. *Cytology and Genetics*. 2025; 59(1): 47–53. doi: 10.3103/S0095452725010037.
  32. Boraey NF, Bebars MA, Wahba AA, Abd El Lateef HM, Attia MA, Elsayed AH, et al. Association of ACE1 I/D polymorphism and susceptibility to COVID-19 in Egyptian children and adolescents. *Pediatr Res*. 2024 Oct;96(5):1347-1354. doi: 10.1038/s41390-023-02982-8.
  33. Zheng H, Cao JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol*. 2020 Oct;190(10):2013-2017. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.009.
  34. Bradic M, Taleb S, Thomas B, Chidiac O, Robay A, Hassan N, et al. DNA methylation predicts the outcome of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Transl Med*. 2022 Nov 12;20(1):526. doi: 10.1186/s12967-022-03737-5.
  35. Bannerjee A, Ganguli U, Daha S, et al. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Apr 1:1–14. doi:10.1080/14787210.2021.1905519.
  36. Hutsaliuk KM, Rossokha ZI, Skalska NI, Ulianova NA. Retinal changes as evidenced by fundoscopy and their frequencies in patients with COVID-19 with different variants of the angiotensin-converting enzyme gene. *J ophthalmol (Ukraine)*. 2024;(1):54-60. <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.20261513>
  37. Harashchenko TA, Umanets TR, Kaminska TM, Gorodna OV, Krasnienkov DS, Antypkin YuG, et al. Distribution of IFNL genotypes in children with COVID-19. *Cytology and Genetics*. 2023; 57(6): 579–586, doi.org/<https://doi.org/10.3103/S0095452723060038>.
  38. Sorrentino L, Silvestri V, Oliveto G, Scordio M, Frasca F, Fracella M, et al. Distribution of Interferon Lambda 4 Single Nucleotide Polymorphism rs11322783 Genotypes in Patients with COVID-19. *Microorganisms*. 2022 Feb 4;10(2):363. doi: 10.3390/microorganisms10020363.
  39. Borivoje S, Svetlana S, Milan HM, Nela Đ, Olivera MĐ, Filip M, et al. IL28B Genetic Variations in Patients with Recurrent Herpes Simplex Keratitis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 26;55(10):642. doi: 10.3390/medicina55100642.