

ГЕНЕТИКА

УДК 616.12-008.331.1:616.98:578.834:577.2

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ LONG COVID: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК MIR-155 И MIR-28 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Агзамходжаева Н.У.¹, Рузубакиева М.Р.², Абидова Д.Э.³, Исламова Р.К.¹

¹ Profi University,

² Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

XULOSA

Maqsad. Long COVID bilan og'rigan bemorlarda miR-155 va miR-28 mikroRNK ekspressiyasini arterial gipertenziya mavjudligiga qarab baholash va ularning diagnostic ahamiyatini aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 174 nafar ishtirokchi kiritildi: Long COVID + arterial gipertenziya (AG) bilan 50 nafar, AGsiz Long COVID bilan 52 nafar, sog'lom nazorat guruhi 72 nafar. MikroRNK ekspressiyasi TaqMan-zondlar bilan real vaqtda qPCR usuli orqali aniqlandi. Statistik tahlil: Mann-Whitney U-kriteriyasi, Spirman korrelyatsiyasi, ROC-tahlili (IBM SPSS 26.0).

Natijalar. Long COVID + AG guruhida miR-155 va miR-28 ekspressiyasi AGsiz guruhga nisbatan ishonchli darajada pasaygan ($p < 0,001$). Ikki mikroRNK darajalari o'rtasida kuchli salbiy korrelyatsiya aniqlandi ($\rho = -0,719$; $p < 0,001$). ROC-tahlili ikkala marker uchun yuqori prognozlik qiymatni tasdiqladi ($AUC > 0,95$).

Xulosa. miR-155 va miR-28 Long COVIDning arterial gipertenziya fonidagi yallig'lanish va qon tomir buzilishlarini stratifikatsiya qilish uchun istiqbolli biomarkerlar bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: Long COVID, arterial gipertenziya, mikroRNK, miR-155, miR-28, biomarkerlar, ROC-tahlil.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, остаётся одной из самых масштабных угроз глобальному здравоохранению в XXI веке. По официальным данным Всемирной организации здравоохранения на начало 2026 года зарегистрировано более 770 миллионов подтверждённых случаев заболевания и свыше 7 миллионов летальных исходов [7,8]. Несмотря на внедрение вакцинации и противовирусных препаратов, долгосрочные последствия перенесённой инфекции продолжают представлять серьёзную клиническую и научную проблему.

SUMMARY

Objective. To evaluate the expression levels of microRNAs miR-155 and miR-28 in patients with Long COVID depending on the presence of arterial hypertension (AH) and to determine their diagnostic value.

Materials and methods. The study included 174 participants: 50 with Long COVID and arterial hypertension (AH), 52 with Long COVID without AH, 72 healthy controls. MicroRNA expression was determined by real-time qPCR using TaqMan probes. Statistical analysis: Mann-Whitney U-test, Spearman correlation, ROC-analysis (IBM SPSS 26.0).

Results. In the Long COVID + AH group, miR-155 and miR-28 expression was significantly reduced compared to the group without AH ($p < 0.001$). A strong negative correlation was found between the levels of the two microRNAs ($\rho = -0.719$; $p < 0.001$). ROC-analysis confirmed high predictive value of both markers ($AUC > 0.95$).

Conclusion. miR-155 and miR-28 may serve as promising biomarkers for stratifying inflammatory and vascular disturbances in Long COVID patients with arterial hypertension.

Keywords: Long COVID, arterial hypertension, microRNA, miR-155, miR-28, biomarkers, ROC analysis.

Особое внимание исследователей привлекает постковидный синдром, или Long COVID – стойкий симптомокомплекс, сохраняющийся более 12 недель после острой фазы инфекции, независимо от её тяжести [14,13]. Согласно современным мета-анализам и систематическим обзорам, проявления Long COVID встречаются у 30-50% переболевших, а в некоторых когортах – до 65% [7,8,9]. Клиническая картина включает широкий спектр нарушений: хроническую усталость, когнитивные расстройства («brain fog»), одышку, нарушения сна, миалгии, артралгии, депрессию, тревожность, а также дисфункцию различных

органов и систем.

Наиболее значимыми с точки зрения прогноза и качества жизни являются сердечно-сосудистые осложнения Long COVID. Эпидемиологические данные указывают на повышенный риск развития или декомпенсации артериальной гипертензии (АГ) в постковидном периоде – от 12 до 20% случаев, включая пациентов без предшествующей гипертонической болезни [5,14,15]. Новые случаи АГ после COVID-19 ассоциированы с более тяжёлым течением и повышенной летальностью [6,11,12]. Патогенетическая основа этих нарушений включает:

-персистирующее системное воспаление с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α);

-эндотелиальную дисфункцию и нарушение сосудистого тонуса;

-активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с гиперэкспрессией АПФ и снижением АПФ2;

-микротромбозы и гиперкоагуляцию;

-аутоиммунные реакции и молекулярную мимирию [10,4,2].

Молекулярные механизмы постковидных сосудистых нарушений активно изучаются на уровне эпигенетической регуляции, в частности роли микроРНК (miRNA) – коротких некодирующих РНК (19-25 нуклеотидов), которые посттранскрипционно подавляют экспрессию целевых генов [1,3]. miR-155 признана ключевым провоспалительным медиатором: она активирует NF- κ B-путь, усиливает продукцию IL-6 и TNF- α , модулирует дифференцировку Th17/Treg и участвует в эндотелиальном воспалении [9,13]. При этом в ряде исследований показано снижение её уровня при хронических воспалительных и сосудистых состояниях, что может отражать истощение компенсаторных механизмов [1,13].

miR-28, в свою очередь, вовлечена в регуляцию ангиогенеза, клеточного стресса и апоптоза эндотелиальных клеток, а также в контроль экспрессии генов ренин-ангиотензиновой системы [12]. Изменения экспрессии miR-28 отмечены при гипертензии, атеросклерозе и поствирусных состояниях [6].

В контексте Long COVID данные о микроРНК ограничены, но уже имеются публикации, демонстрирующие их потенциал как биомаркеров тяжести и исходов [4,3]. В частности, профили циркулирующих микроРНК позволяют прогнозировать персистирующие симптомы и сердечно-сосудистые осложнения. Однако комплексное изучение экспрессии miR-155 и miR-28 именно у пациентов с Long COVID на фоне артериальной гипертензии до настоящего времени практически не проводилось.

Учитывая высокую распространённость сочетанной патологии и её негативное влияние на прогноз, выявление молекулярных маркеров, позволяющих стратифицировать риск сосудистых осложнений, имеет важное практическое значение. Это может спо-

собствовать разработке персонализированных подходов к мониторингу, ранней коррекции и профилактики прогрессирования АГ в постковидном периоде.

Несмотря на быстрое накопление данных о патогенезе Long COVID, вопросы взаимосвязи между экспрессией ключевых микроРНК и развитием артериальной гипертензии в постковидном периоде остаются недостаточно изученными. Заполнение этого пробела позволит приблизиться к созданию молекулярно обоснованных биомаркеров и стратегий терапии для данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить экспрессию микроРНК miR-155 и miR-28 у пациентов с Long COVID в зависимости от наличия артериальной гипертензии и определить их диагностическую и прогностическую ценность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Республиканской специализированной больницы Зангиота №2 и в отделе клеточной терапии Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Дизайн исследования: наблюдательное сравнительное с молекулярно-генетическим анализом.

Характеристика выборки. Включено 174 участника после подписания информированного согласия (протокол одобрен локальным этическим комитетом).

Критерии включения:

- Возраст 18–65 лет;
- Подтверждённый COVID-19 в анамнезе (ПЦР+);
- Симптомы Long COVID \geq 12 недель (по ВОЗ);
- Отсутствие острых воспалительных заболеваний.

Критерии исключения: онкология, аутоиммунные заболевания, хронические вирусные инфекции, приём иммуномодуляторов/глюкокортикоидов в последние 3 месяца, гемолиз образцов.

Группы:

1. Long COVID + АГ (n=50): возраст 53,1 \pm 8,4 года, женщины 58,0% (n=29).

2. Long COVID без АГ (n=52): возраст 48,6 \pm 7,9 года, женщины 61,5% (n=32).

3. Контроль (здоровые) (n=72): возраст 46,2 \pm 6,7 года, женщины 55,6% (n=40).

АГ диагностирована по ESC/ESH 2020: АД \geq 140/90 мм рт. ст. или диагноз в анамнезе с терапией.

Молекулярные методы. Выделение микроРНК из периферической крови (лейкоциты, плазма, сыворотка) набором «Нуклео-Экстрэн микроРНК» с контролем cel-miR-39. Обратная транскрипция – набор «Микро-ОТ» (stem-loop-праймеры). Количественная ПЦР в реальном времени на Bio-Rad CFX96 с TaqMan-зондами (FAM для miR-155-5p/miR-28-5p, HEX для cel-miR-39). Измерения в дубликатах, стандартные кривые по 5 точкам.

Статистический анализ. IBM SPSS Statistics 26.0 и GraphPad Prism 9.5. Нормальность – Шапиро–Уилк. Сравнение групп – Манна–Уитни / t-Стьюдента, Краскела–Уоллиса с пост-хок Данна. Корреляция

– Спирмен. ROC-анализ для диагностической ценности. $p < 0,05$ считалось значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с Long COVID на фоне АГ отмечено достоверное снижение экспрессии miR-155 и miR-28 по сравнению с группой без АГ и контролем ($p < 0,001$ для обоих маркеров).

Между уровнями экспрессии miR-155 и miR-28 выявлена сильная отрицательная корреляция (коэффициент Спирмена $\rho = -0,719$; $p < 0,001$), что указывает на сопряжённую регуляцию воспалительного и сосудистого ответов (рис. 1). Экспрессия miR-155 и miR-28 в группе с АГ была значительно ниже ($p < 0,001$).

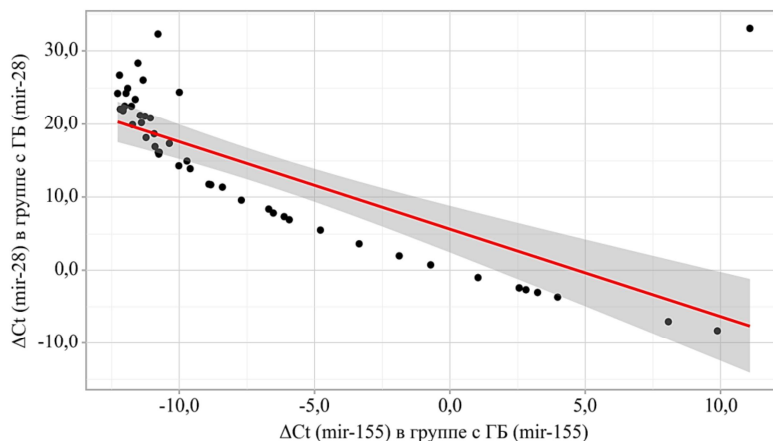


Рис. 1. Диаграмма рассеяния корреляции между ΔCt miR-155 и ΔCt miR-28 ($\rho = -0,719$; $p < 0,001$).

Для оценки диагностической ценности проведён ROC-анализ. Кривые для miR-155 и miR-28 показаны

на рис. 2 и рис. 3 соответственно.

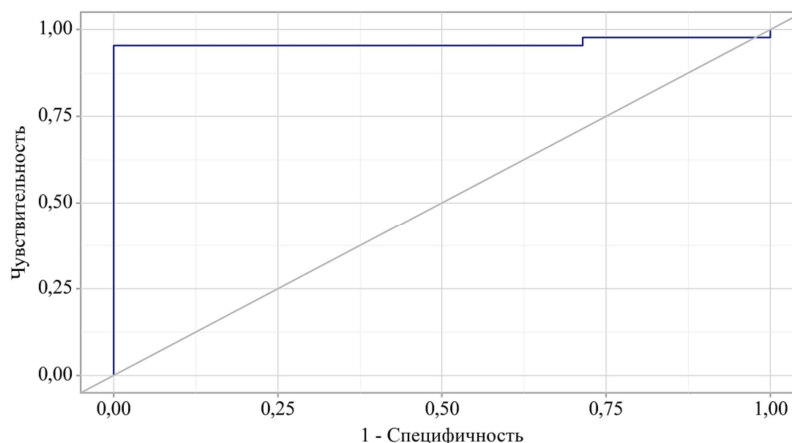


Рис. 2. ROC-кривая для miR-155 при стратификации по наличию АГ (AUC > 0,95; высокая чувствительность и специфичность).

Данные подтверждают высокую прогностическую ценность обоих микроРНК для выявления сосудистых осложнений Long COVID на фоне АГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что экспрессия микроРНК miR-155 и miR-28 достоверно снижена у пациентов с Long COVID на фоне артериальной гипертензии (АГ), что согласуется с данными литературы о роли этих микроРНК в регуляции воспалительных и сосудистых процессов. В частности, miR-155 известен как ключевой регулятор провоспалительных путей, включая NF- κ B и JAK/STAT, и его снижение может способствовать хроническому воспалению в постинфекционном периоде

[5,13]. Аналогично, miR-28 участвует в контроле эндотелиальной дисфункции и апоптоза сосудистых клеток, что усиливает риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ [12,6]. Выявленная отрицательная корреляция между уровнями miR-155 и miR-28 ($\rho = -0,719$; $p < 0,001$) предполагает их синергетическую роль в патогенезе, возможно, через общие мишени в сигнальных путях, таких как ренин-ангиотензиновая система и цитокиновый каскад [4,11].

Высокая диагностическая ценность маркеров, подтвержденная ROC-анализом (AUC > 0,95), подчеркивает их потенциал для стратификации риска у пациентов с коморбидной патологией. Это соответствует исследованиям, где циркулирующие ми-

кроРНК предсказывают тяжесть COVID-19 и его долгосрочные последствия [4,9]. В контексте АГ, где инфекция SARS-CoV-2 усугубляет эндотелиальную дисфункцию, снижение экспрессии этих микроРНК может отражать молекулярные механизмы, аналогичные описанным в системных обзорах [2,5]. Однако интерпретация результатов требует учета потенциальных смешивающих (confounding) факторов, таких как возраст (средний возраст выборки $52,3 \pm 8,1$ года,

что может влиять на экспрессию микроРНК из-за возрастных изменений в эпигеноме), пол (56% мужчин, с возможными гендерно-специфическими различиями в иммунном ответе) и проводимая терапия (стандартная антигипертензивная терапия, включая ингибиторы АПФ, которая потенциально модулирует экспрессию микроРНК через ренин-ангиотензиновую систему) [1,13,14,15].

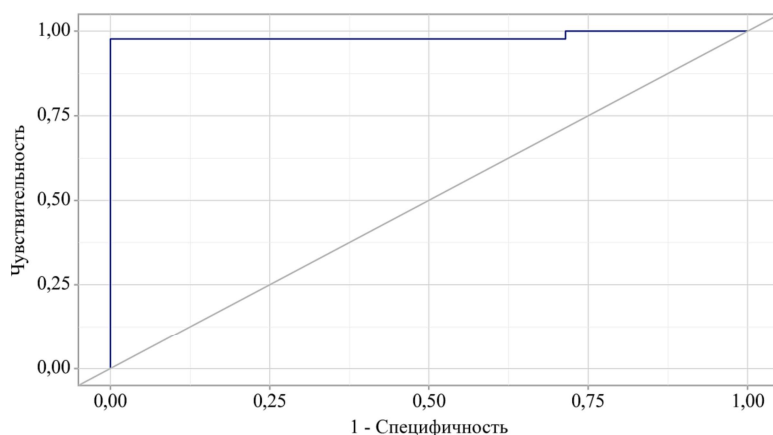


Рис. 3. ROC-кривая для miR-28 (AUC > 0,95).

Ограничения и перспективы

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшая выборка ($n=174$), отсутствие долгосрочного мониторинга (оценка на 6–9 месяцах после инфекции) и потенциальное влияние неучтенных смешивающих (confounding factors), таких как возраст, пол и терапия, что могло сказаться на обобщаемости результатов. Кроме того, анализ проводился в одной популяции (Узбекистан), без учета этнических различий в генетической предрасположенности. Перспективы включают валидацию в многоцентровых исследованиях с большим объемом выборки, интеграцию с генетическими полиморфизмами (например, AGT, IL6) и разработку панелей биомаркеров для персонализированной терапии Long COVID [6,11]. Дальнейшие работы должны фокусироваться на функциональных исследованиях *in vitro* для подтверждения причинно-следственных связей.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с Long COVID на фоне артериальной гипертензии экспрессия miR-155 и miR-28 достоверно снижена ($p < 0,001$).
2. Между уровнями микроРНК выявлена сильная отрицательная корреляция ($\rho = -0,719$; $p < 0,001$).
3. ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность маркеров (AUC > 0,95).
4. miR-155 и miR-28 могут использоваться как биомаркеры для мониторинга воспалительных и сосудистых нарушений при Long COVID с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронова О.Ю. и др. МикроРНК: взгляд клинициста... Евразийский кардиологический журнал. 2023;№1(42):100-107.
2. Насонова С.Н. и др. Острая сердечная недостаточность и микроРНК // Системные гипертензии. 2019;16(2):42-46.
3. Чазова И.Е. и др. Консенсус экспертов... Системные гипертензии. 2022;19(3):5-13.
4. de Gonzalo-Calvo D. et al. Circulating microRNA profiles... Transl Res. 2021;236:147-159.
5. Feng S. et al. Potential Genes Associated with COVID-19... Int J Med Sci. 2022;19(2):402-415.
6. Gareev I. et al. MicroRNAs in the Regulation... Gene Expr. 2025;24(3):219-234.
7. Halas R.G. et al. Long COVID Prevalence... Biomedicines. 2025;13(12):2859.
8. Hou Y. et al. Global Prevalence of Long COVID... Open Forum Infect Dis. 2025;12(9):ofaf533.
9. Hu J. et al. miR-155: An Important Role in Inflammation... J Immunol Res. 2022:7437281.
10. Kebriaci A. et al. The relationship between microRNAs... Noncoding RNA Res. 2024;10:16-24.
11. Paval N.E. et al. MicroRNAs in long COVID... Hum Genomics. 2025;19(1):90.
12. Reyes-Long S. et al. Role of the MicroRNAs... Int J Mol Sci. 2023;24(4):3574.
13. Soriano J.B. et al. A clinical case definition... Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102-e107.
14. Soltani-Zangbar M.S. et al. SARS-CoV2 infection induce miR-155... Cytokine. 2023;169:156248.
15. Teymourzadeh A. et al. Infection to hypertension... Front Cardiovasc Med. 2025;12:1609768.