

UO‘K 616.12-036.12:577.2:575.113.2

LONG COVID ANIQLANGAN BEMORLARDA MIKRORNK EKSPRESSIYASI HAMDA AGT, JAK2, IL6, EDN1 GEN POLIMORFIZMLARINING INTEGRATIV BAHOSI: KLINIK AHAMIYATI VA PROGNOZLIK QIYMATI

Agzamxodjayeva N.U.¹, Ruzibakieva M.R.², Abidova D.E.³, Islamova R.K.¹

¹ ProfiUniversity,

² O‘zR FA Immunologiya va inson genomikasi instituti,

³ Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy kardiologiya tibbiyot markazi

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить взаимосвязь экспрессии микроРНК miR-155 и miR-28 с полиморфизмами генов AGT, JAK2, IL6 и EDN1 у пациентов с Long COVID на фоне артериальной гипертензии и оценить их комплексную прогностическую ценность.

Материал и методы. Обследовано 174 пациента: 50 с Long COVID + АГ, 52 с Long COVID без АГ, 72 здоровых. Экспрессия микроРНК – методом qPCR в реальном времени (TaqMan-зонды), генотипирование – аллель-специфическая ПЦР. Статистика: корреляция Спирмена, многофакторная линейная регрессия, ROC-анализ (SPSS 26.0).

Результаты. Экспрессия miR-155 и miR-28 снижена в группе с АГ ($p < 0,001$), сильная отрицательная корреляция между ними ($\rho = -0,719$; $p < 0,001$). Многофакторная регрессия показала независимые ассоциации ΔCt miR-155 с ΔCt miR-28 ($B = -0,161$; $p = 0,034$), генотипами AGTTT/MM ($B = -2,947$ и $+4,925$; $p < 0,05$) и JAK2 GG ($B = -6,453$; $p = 0,004$). ROCAUC > 0,95 для обоих микроРНК.

Вывод. Комбинированное определение микроРНК и генотипов повышает точность стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при Long COVID с АГ.

Ключевые слова: Long COVID, артериальная гипертензия, микроРНК, генетический полиморфизм, многофакторная регрессия.

Long COVID bilan og‘rigan bemorlarning ko‘pchiligida arterial gipertenziya (AG) rivojlanishi yoki kuchayishi kuzatiladi. Bu holatni biz o‘z amaliyotimizda ham ko‘p marta uchradik: infeksiyadan keyin oylar o‘tib, bosim normaga qaytmaydi, aksincha, doimiy ravishda yuqori bo‘lib qoladi. Adabiyotlarda ham shu ko‘rsatilgan: 12–20% bemorlarda postkovid davrida yangi AG paydo bo‘ladi yoki mavjud gipertoniya og‘irlashadi [1,3,5]. Bunday bemorlarda yurak infarkti, insult va surunkali yurak yetishmovchiligi xavfi yuqori [4,11,12].

Bu jarayonning asosida endoteliy disfunktsiyasi, doimiy yallig‘lanish, renin-angiotenzin tizimining faollashishi va mikrotrombozlar yotadi [3, 9]. Ammo hammasi bir xil kechmaydi: kimdir teztiklanadi, bosimi normallashadi, kimdir esa yillar davomida dori

SUMMARY

Objective. To investigate the interrelationship between miR-155 and miR-28 expression and polymorphisms of AGT, JAK2, IL6, EDN1 genes in Long COVID patients with arterial hypertension and to evaluate their combined prognostic value.

Materials and methods. 174 participants: 50 Long COVID + AH, 52 Long COVID without AH, 72 controls. MicroRNA expression by real-time qPCR (TaqMan probes), genotyping by allele-specific PCR. Statistics: Spearman correlation, multiple linear regression, ROC-analysis (SPSS 26.0).

Results. miR-155 and miR-28 expression decreased in AH group ($p < 0.001$), strong negative correlation ($\rho = -0.719$; $p < 0.001$). Multiple regression revealed independent associations of ΔCt miR-155 with ΔCt miR-28 ($B = -0.161$; $p = 0.034$), AGT TT/MM ($B = -2.947$ and $+4.925$; $p < 0.05$), JAK2 GG ($B = -6.453$; $p = 0.004$). ROC AUC > 0.95 for both microRNAs.

Conclusion. Combined assessment of microRNAs and genotypes improves risk stratification of cardiovascular complications in Long COVID with AH.

Keywords: Long COVID, arterial hypertension, microRNA, genetic polymorphism, multiple regression.

ichib yuradi. Demak, individual moyillik bor – va bu ko‘pincha genetic omillarga bog‘liq. miR-155 va miR-28 mikroRNklarining pasayishi AG fonidagi Long COVIDda kuchlidir. Genetik polimorfizmlar – AGT T174M va JAK2 V612F – ham shu guruhda ko‘proq uchrayotganini aniqladik. Endi esa savol tug‘ildi: bu ikkisi bir-biriga qanday ta‘sir qiladi? MikroRNK va genotiplarni birga baholasak, klinik holatni va xavf darajasini aniqroq bashorat qila olamizmi?

Shu sababli biz hamma ma‘lumotlarni bir joyga yig‘ib, integrative tahlil qildik. Chunki klinikada shifokorga faqat “bosim yuqori” degan ma‘lumot emas, balki “nima uchun yuqori va qanchalik xavfli” degan javob kerak. Agar genotipi “yomon”, mikroRNK darajasi past bo‘lsa – bu og‘ir kechish belgisidir. Aksincha,

mikroRNK normal, genotipi “yaxshi” bo’lsa – prognoz tinchroq.

MAQSAD

Long COVID va AG fonida miR-155 va miR-28 mikroRNK ekspressiyasi bilan AGT, JAK2, IL6, EDN1 gen polimorfizmlari o’rtasidagi bog’lanishni kompleks baholash va ularning birgalikdagi prognozlik ahamiyatini aniqlash.

MATERIALLAR VA USULLAR

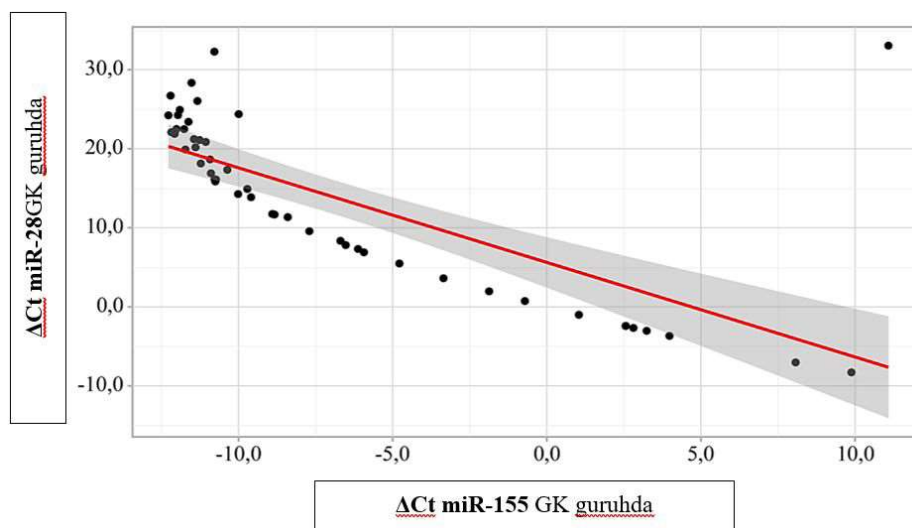
Tadqiqot Zangiota №2 maxsus shifoxonasi va Immunologiya va inson genomikasi instituti laboratoriyasida o’tkazildi. 174 nafar bemor kiritildi (information rozilik olingan, local etika qo’mitasi tasdiqlagan). Guruhlar: Long COVID + AG (n=50), AGsiz Long COVID (n=52), sog’lom nazorat (n=72).

MikroRNK ekspressiyasi real vaqtda qPCR usuli bilan TaqMan-zondlar yordamida aniqlandi. Genotiplash – allel-spetsifik PZR bilan (AGT T174M, JAK2 V612F, IL6 -174G>C, EDN1 Lys198Asn).

Statistik tahlil: Spirman korrelyatsiyasi, ko’pfaktorli chiziqli regressiya, ROC-tahlili (IBM SPSS Statistics 26.0 va GraphPad Prism 9.5). $p < 0,05$ – statistic ahamiyatli.

NATIJALAR

Avvalgi ishlarimizda ko’rganimizdek, AG fonidagi Long COVID guruhida miR-155 va miR-28 ekspressiyasi keskin pasaygan ($p < 0,001$). Ikki mikroRNK o’rtasida kuchli salbiy korrelyatsiya bor – $\rho = -0,719$ ($p < 0,001$). Bu bog’lanish diagrammada aniq ko’rinib turibdi (1-rasm).



Rasm 1. ΔCt miR-155 va ΔCt miR-28 o’rtasidagi korrelyatsiya tarqalish diagrammasi ($\rho = -0,719$; $p < 0,001$).

Eng muhimi – ko’pfaktorli regressiya natijalari (1-jadval). Biz ΔCt miR-155 ni bog’liy o’zgaruvchi sifatida oldik va modelga miR-28 darajasi, AGT, JAK2, IL6 va EDN1 genotiplarini kiritdik. Natijada quyidagilar mustaqil bog’liqlik ko’rsatdi:

- miR-28 darajasi bilan ($B = -0,161$; $p = 0,034$),
- AGT TT genotipi bilan ($B = -2,947$; $p = 0,017$),
- AGT MM genotipi bilan ($B = +4,925$; $p = 0,046$),
- JAK2 GG genotipi bilan ($B = -6,453$; $p = 0,004$).

Ko’pfaktorli regressiya natijalari ΔCt (miR-155) uchun

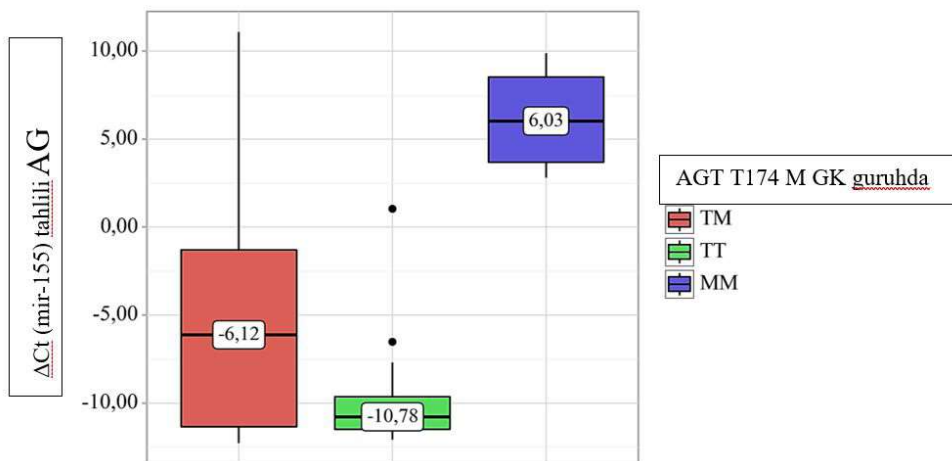
	B	Standart. xato	t	p
Intercept	2,000	1,752	1,142	0,260
ΔCt (mir-28) AG guruhda	-0,161	0,073	-2,190	0,034*
AGT T174M AG guruhda: TT	-2,947	1,185	-2,487	0,017*
AGT T174M AG guruhda: MM	4,925	2,397	2,055	0,046*
JAK2 V612Phe AG guruhda: GG	-6,453	2,134	-3,024	0,004*

* – ko’rsatkichlar tafovutlari statistik jihatdan ahamiyatli ($p < 0,05$)

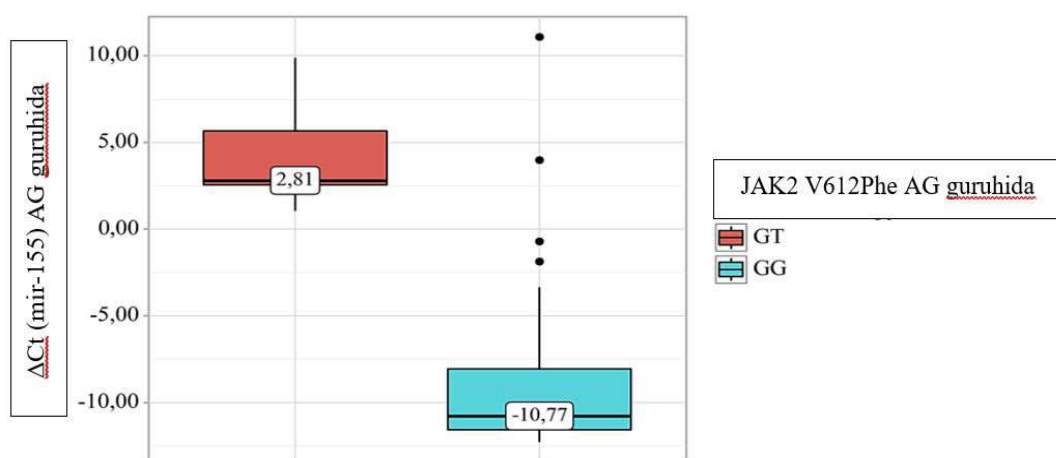
ΔCt (mir-155) tahlili AG guruhida ΔCt (mir-28) ga bog’liq holda AG guruhida, AGT T174M AG guruhida, JAK2 V612P AG guruhida, IL-6 C174G AG guruhida, EDN1 L198A AG guruhida, ΔCt (mir-155) AGsiz guruhda,

ΔCt (mir-28) AGsiz guruhda.

IL6 va EDN1 polimorfizmlari modelda statistic ahamiyatli emas edi. ROC-tahlili mikroRNKlarning yuqori prognozlik qiymatini tasdiqladi. (2-rasm)



Rasm 2. ΔCt (mir-155) tahlili AG guruhida AGT T174M ga bog'liq holda.



Rasm 3. ΔCt (mir-155) tahlili AG guruhida JAK2 V612P ga bog'liq holda.

Shunday qilib, miR-155 ekspressiyasi bilan AGT va JAK2 genotiplari hamda miR-28 darajasi o'rtasida mustaqil assotsiatsiyalar aniqlanib, bu markerlarning AG bo'lgan bemorlarda Long COVID patogeneziga qo'shgan hissasini tasdiqlaydi.

MUHOKAMA

Hamma ma'lumotlarni bir joyga yig'ib ko'rganimizda, hamma narsa o'z o'rniga tushdi. miR-155 va miR-28 ning pasayishi – bu faqat tasodif emas, balki genetik variantlar bilan chambarchas bog'liq jarayon. Ayniqsa AGT TT/MM va JAK2 GG genotiplari mikroRNK darajasini mustaqil ravishda pasaytiradi [6,9,10]. Bu tushuntirish beradi, nega ba'zi bemorlarda yallig'lanish va qon tomir buzilishlari oylar davomida saqlanib qoladi, boshqalarida esa tez o'tib ketadi.

ROC egri chiziqlari (rasmlar 2 va 3) AUC >0,95 bilan shuni ko'rsatadiki, mikroRNK va genotiplarni birga baholasak, AG fonidagi Long COVIDning og'ir kechish xavfini juda aniq bashorat qilish mumkin. Bu endi faqat biomarker emas – klinik qaror qabul qilish vositasi.

Albatta, bu ish bir kohorta ustida o'tkazilgan, kuzatuvli tadqiqot. Kelgusida ko'proq bemor, prospektiv dizayn va turli populyatsiyalarda tasdiqlash kerak. Lekin hozirning o'zida aniq: agar klinikada qPCR (mikroRNK) va genotiplash (AGT/JAK2) imkoni bo'lsa, bu postkovid

gipertenziyasi bilan ishlaydigan shifokorlarga katta yordam beradi.

XULOSA

Bizning uchta maqolamizdagi natijalar bir butun rasmni ko'rsatadi. Long COVID va arterial gipertenziya bilan og'irgan bemorlarda miR-155 va miR-28 mikroRNK darajalari keskin pasayadi, va bu pasayish tasodifiy emas – u AGT T174M va JAK2 V612F kabi genetik variantlar bilan chambarchas bog'liq. Bu genotiplar mikroRNK darajasini boshqa omillardan mustaqil ravishda o'zgartiradi.

Amaliyotda bu shuni anglatadiki, agar bemorda infeksiyadan keyin bosim uzoq vaqt yuqori tursa, mikroRNK pasaygan va “noqulay” genotiplar mavjud bo'lsa – yurak-qon tomir asoratlari xavfi yuqori. Aksincha, mikroRNK normal va genotiplar “himoyalovchi” bo'lsa – prognoz ancha tinch.

Shuning uchun mikroRNK va genotiplarni birgalikda baholash – bu postkovid gipertenziyasini aniqroq stratifikatsiya qilish va davolashni shaxsiylashtirish uchun real vosita. Albatta, oldinda hali ko'p ish bor: katta kohortalar, prospektiv tadqiqotlar, turli populyatsiyalarda tasdiqlash. Lekin yo'nalish allaqachon aniq – bu shaxsiylashtirilgan tibbiyotga qadam.

ADABIYOTLAR

1. Timofeeva A.M. et al. Circulating miRNAs in the Plasma of Post-COVID-19 Patients... *Noncoding RNA*. 2024;10(5):48.
2. Al-Aly Z. et al. Long COVID science, research and policy... *Nature Medicine*. 2024;30(8):2148–2164.
3. Baalbaki N. et al. The Omics Landscape of Long COVID... *Allergy*. 2025;80(4):932–948.
4. Castanares-Zapatero D. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID... *Annals of Medicine*. 2022;54(1):1473–1487.
5. de Gonzalo-Calvo D. et al. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19... *Transl Res*. 2021;236:147–159.
6. Gareev I. et al. MicroRNAs in the Regulation of Immune Response in Cardiovascular Diseases... *Gene Expr*. 2025;24(3):219–234.
7. Gyöngyösi M. et al. Long COVID and the cardiovascular system... *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):336–356.
8. Jankovic M. et al. miRNAs as a Potential Biomarker in the COVID-19 Infection... *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1091.
9. Kebriaci A. et al. The relationship between microRNAs and COVID-19 complications... *Noncoding RNA Res*. 2024;10:16–24.
10. Krug E. et al. Cardiovascular Manifestations of Long COVID... *Cardiology in Review*. 2024;32(5):402–407.
11. Lai Y.J. et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review... *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1085988.
12. Paval N.E. et al. MicroRNAs in long COVID: roles, diagnostic biomarker potential and detection... *Hum Genomics*. 2025;19(1):90.
13. Raman B. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus... *European Heart Journal*. 2022;43(11):1157–1172.
14. Xie Y. et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19... *Nature Medicine*. 2022;28(3):583–590.
15. Zuin M. et al. Risk of Incident New-Onset Arterial Hypertension After COVID-19... *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(3):227–233.
