

მედეა ჯღარკავა ¹, ნინო ორჯონიკიძე ¹, ნინო კარანაძე ¹, თინათინ ჩიქოვანი ¹, ია ფანცულაია ^{1,2}
 კორელაცია ანთეზაში მონაწილე ციტოკინებსა და ანთროპოლოგიურ მონაცემთა შორის ასაკოვან
 პოპულაციაში

¹ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

² თსსუ ვლ. ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

MEDEA JGHARKAVA ¹, NINO ORJONIKIDZE ¹, NINO KARANADZE ¹,
 TINATIN CHIKOVANI ¹, IA PANTSULAIYA ^{1,2}

CORRELATION BETWEEN INFLAMMATORY CYTOKINES AND ANTHROPOLOGICAL PARAMETERS IN THE AGED POPULATION

¹ Tbilisi State Medical University; ² V.I. Bakhutahvili Institute of Medical Biotechnology, TSMU

doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.03.11>

SUMMARY

Cytokines play an important role in regulating the immune response in the elderly population, and various studies indicate an inability to control systemic inflammation in the elderly, which may be a sign of 'unsuccessful aging'. Thus, the evaluation of inflammatory cytokine profile in a healthy elderly population is a prerequisite for assessing the risk of developing the disease. The aim of the present study was to evaluate the level of cytokines - IL-6 and IL-18 in the healthy elderly population and to reveal their correlation with anthropological parameters. The results of our study shown that IL-18 levels were statistically significantly correlated with height in men and systolic blood pressure in women. IL-18 levels in the general population are reliably and strongly associated with IL-6 ($r = 0.475$; $p = 0.001$). Thus, based on our findings, evaluation of IL-6 and IL-18 concentrations can be used as biomarkers of "inflammaging".

Keywords: cytokines, inflammatory, anthropology, correlation.

შესავალი. კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემების მიხედვით იმუნურ სისტემაში მნიშვნელოვანი ასაკობრივი ცვლილებები ხდება, რაც თავის მხრივ, ხანდაზმულებში მრავალი დაავადების (ინფექციური აუტომუნური, სიმსივნეები) მიმართ მგრძობიანობის განვითარებას უზრუნველყოფს. უფრო მეტიც, ცნობილია, რომ ლიმფოციტები, ციტოკინები და ადიპოკინები ხანდაზმულებში ასაკზე დამოკიდებული დაავადებების (გულ-სისხლძარღვთა, შაქრიანი დიაბეტი, ნეიროდეგენერაციული, ოსტეოპოროზი და სხვ.) პათოგენეზში მონაწილეობს [1-4].

მწვავე ანთეზა თანდაყოლილი იმუნური პასუხის გააქტიურების შედეგად განვითარებული თავდაცვითი რეაქციაა, რომელიც ირთვება ანტიგენის საპასუხოდ და ხელს უშლის დაავადების განვითარებას. დღეისათვის არსებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ ასაკოვან პოპულაციაში დაბალი ხარისხის ანთეზა ვლინდება, რაც ძირითადად ქრონიკული ხასიათისაა და ხელს უწყობს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის, აუტომუნური დაავადებების, სიმსივნური პროცესის ჩამოყალიბებას. ამ საკითხთა ირგვლივ ჩატარებული მრავალი კვლევის მიუხედავად, ჯერჯერობით დაუდგენელია, თუ როგორია მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი ანთეზასა და დაავადებებს შორის: კერძოდ, ანთეზის ჩართვას მოჰყვება დაავადების განვითარება თუ დაავადება განაპირობებს ანთეზით რეაქციას, ან ორივე პროცესი ერთდროულად ვითარდება.

ამრიგად, ანთეზითი სტატუსის შეფასება ჯანმრთელ ასაკოვან პოპულაციაში, დაავადების განვითარების რისკის შეფასების საწინდარია [5-9].

წინამდებარე კვლევის მიზანს საქართველოს ჯანმრთელ ხანდაზმულ პოპულაციაში ციტოკინების - IL-6-სა და IL-18-ის დონის შეფასება და ანთროპოლოგიურ მონაცემებსა და მასზე მოქმედ რისკ-ფაქტორებთან (სოციალური, ცხოვრების წესი, კვება, ალკოჰოლის, თამბაქოს მოხმარება) მათი კორელაციის დადგენა წარმოადგენდა.

გამოყენებული მასალა და მეთოდები.

კვლევის სუბიექტი. კვლევა ჩატარდა 150 პრაქტიკულად ჯანმრთელ მოხალისეზე, რომელთა ასაკი მერყეობდა 20-დან 90 წლამდე, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტისა და იმუნოლოგიის დეპარტამენტის ბაზაზე. თითოეულ ინდივიდზე სპეციალური კითხვარის გამოყენებით შეგროვილ იქნა მონაცემები ასაკის, სქესის, განათლების, პროფესიის, შემოსავლის, სიგარეტის

და ალკოჰოლის მოხმარების, ფიზიკური აქტივობის, კვების რეჟიმის, სხეულის მასის, სიმადლის, გადატანილი ინფექციური და ქრონიკული დაავადებების, ჩატარებული მედიკამენტოზური მკურნალობის, ქალებში რეპროდუქციული ისტორიის შესახებ.

კვლევაში არ იყო ჩართული ის ინდივიდები, რომლებიც იყვნენ იმუნოსუპრესიული პრეპარატების გავლენის ქვეშ ან იყვნენ ალკოჰოლის მოხმარებლები და/ან ჰქონდათ ისეთი პათოლოგია, რომელიც გავლენას ახდენს იმუნურ სისტემაზე (ინფექციური დაავადებები, სიმსივნე, აუტოიმუნური და ანთებითი პათოლოგიები, ღვიძლის ქრონიკული პათოლოგია, შაქრიანი დიაბეტი, ბრონქული ასთმა).

კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის ეთიკური კომისიის პირობების შესაბამისად. მასში თითოეული ინდივიდის ნებაყოფლობითი მონაწილეობა კითხვარზე ხელმოწერითაა დადასტურებული. კვლევით გათვალისწინებული ყველა პროცედურა მოწონებული და დამტკიცებული იქნა სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოეთიკური კომისიის მიერ.

სისხლის შეგროვება. კვლევაში მონაწილე სუბიექტებისგან პერიფერიული სისხლის აღება ხდებოდა დილით, უზმოზე, იდაყვის ვენიდან EDTA-ს შემცველ სტერილურ ფლაკონის სინჯარებში და მუშავდებოდა აღებიდან 1 სთ-ის განმავლობაში, რათა გამორიცხულიყო იმუნოლოგიურ მაჩვენებლებზე ბიოლოგიური რითმებისა და საკვების ზეგავლენა.

პლაზმის გამოყოფა – უზმოზე აღებული სისხლი ცენტრიფუგირდებოდა 1500 ბრუნზე 20წთ-ის განმავლობაში. სუპერნატანტის მიღების შემდეგ, ხდებოდა კიდევ ერთხელ ცენტრიფუგირება 3000 ბრუნზე 15 წუთი და გამოიყოფოდა პლაზმა. პლაზმა იყინებოდა 0.5 მლ-იან ალიკვოტებად პლასტმასის სინჯარებში -80 ტემპერატურაზე და ინახებოდა ამ მაცივარში ციტოკინების/ადიპოკინების ანალიზის ჩატარებამდე.

ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება. ციტოკინების IL-6-სა და IL-18-ის განსაზღვრა მოხდა იმუნოფერმენტული (ebiosciences, USA) ნაკრებების საშუალებით თანდართული პროტოკოლის მიხედვით. ყველა ანალიზი ჩატარდა წყვილებში და გამოყენებული იქნა საშუალო მაჩვენებელი. შეფასდა ანალიზებს შორის ვარიაციის კოეფიციენტები.

ჩატარებული კვლევის შედეგები და განსჯა. პირველ ეტაპზე მოხდა შესწავლილი ციტოკინების გაანალიზება სქესისა და ასაკის მიხედვით (ცხრილი N1). ყველა მონაცემი წარმოდგენილია ორიგინალურ ერთეულებში მათ ლოგარითმულ ტრანსფორმაციამდე. ანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ბიოქიმიური მაჩვენებლები ხასიათდება ასიმეტრიული განაწილებით, რის გამოც შემდგომი ანალიზებისათვის მოხდა მათი ლოგარითმული ტრანსფორმაცია. ასევე ის ინდივიდები, რომელთა მაჩვენებლები საშუალო კონცენტრაციებიდან განსხვავდება 4 სტანდარტული გადახრით, მიეკუთვნება პოპულაციიდან უკიდურესად გადახრილ წევრებს და ამოღებული იქნა შემდგომ ანალიზებში.

ცხრილი N1. შესწავლილი ინდივიდების აღწერილობითი სტატისტიკა

	საშუალო±სტანდარტული გადახრა (მინიმუმი– მაქსიმუმი)			P
	მთლიანი პოპულაცია	კაცი	ქალი	
ასაკი	57.373±16.696 (21.000 - 83.00)	58.429±14.154 (24.000-78.00)	57.012±17.55 (21.000±83.00)	NS
სიმაღლე	167.600±6.832 (155.000-193.00)	175.429±5.978 (165.000-193.00)	164.927±4.74 (155.000-176.00)	<0.05
წონა	77.827±16.736 (38.000-121.00)	87.286±18.439 (51.000-121.00)	74.598±14.90 (38.000-113.00)	<0.05
სისტოლური წნევა	132.817±17.151 (100.000-180.00)	139.444±18.867 (101.000-180.00)	130.634±16.08 (100.000-180.00)	<0.05
დიასტოლური წნევა	77.606±9.956 (55.000-105.00)	82.556±11.085 (65.000-105.00)	75.976±9.05 (55.000-101.00)	<0.05
IL-18	179.028±217.373 (22.640-1251.52)	195.311±201.107 (26.920-730.35)	175.588±225.42 (22.640-1251.52)	NS
IL-6	2.146±1.572 (0.713-8.33)	1.792±1.301 (0.713-6.08)	2.271±1.65 (0.775-8.33)	NS

როგორც ცხრილიდან ჩანს, IL-6 და IL-18-ის კონცენტრაციები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება მამაკაცებსა და ქალებს შორის.

ცხრილი N2. ციტოკინებსა და ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებს შორის კორელაციური კავშირები მთლიან ჯგუფში

მთლიან ჯგუფში	IL-18	IL-6
ასაკი	-0.1582 p=0.158	0.1441 p=0.230
სიმაღლე	0.1871 p=0.094	-0.1773 p=0.139
წონა	0.1285 p=0.253	-0.0785 p=0.515
სისტოლური წნევა	0.1391 p=.218	0.1266 p=.293
დიასტოლური წნევა	0.0984 p=.385	0.0669 p=.580

სქესის მიხედვით ციტოკინებსა და ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებს შორის კორელაციური კავშირების შეფასებამ გამოავლინა შემდეგი ტენდენციები. კერძოდ: ჩვენს მიერ შესწავლილ პოპულაციაში IL-18-ის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს სიმაღლესთან (იხ. ცხრილი N2). აღნიშნული კორელაცია დასტურდება მხოლოდ მამაკაცებში და არა ქალებში (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. ციტოკინებსა და ანთროპომეტრულ მახასიათებლებს შორის კორელაციები მამაკაცებსა და ქალებში

კაცი	IL-18	IL-6	ქალი	IL-18	IL-6
ასაკი	-0.3952 p=0.069	-0.0100 p=0.970	ასაკი	-.0555 p=.676	.1947 p=.158
სიმაღლე	0.4355 p=0.043	-.0993 p=.704	სიმაღლე	.1037 p=.435	-.0844 p=.544
წონა	.2204 p=.324	-.0906 p=.729	წონა	.0662 p=.618	-.0146 p=.917
სისტოლური წნევა	-.1697 p=.462	-.1408 p=.590	სისტოლური წნევა	.2661 p=.042	.2624 p=.055
დიასტოლური წნევა	.2517 p=.271	.0146 p=.956	დიასტოლური წნევა	.0148 p=.911	.1446 p=.297

ანალიზის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილი იქნა ციტოკინებს შორის კავშირები მთლიან პოპულაციაში. მონაცემების დამუშავების შედეგად დადგინდა, რომ მთლიან პოპულაციაში IL-18-ის დონე კორელირებს IL-6-ისა ($r=0.475$; $p=0.001$).

ცნობილია, რომ ხანდაზმულ ასაკში შრატში IL-6-ის ზრდა ავადმყოფობისა და უნარშეზღუდულობის განვითარებას და სიკვდილს უკავშირდება [10, 11] ფართომასშტაბიანმა კოჰორტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ შრატის IL-6 ხანდაზმულ ასაკში ინვალიდობის მარკერია და მას ინვალიდობისა და სიკვდილობის პროგნოზულ ინდექსში გარკვეული ადგილი უკავია (Furtado et al., 2020; Xu et al., 2022) [12,13]. ციტოკინებს - IL-10-სა და TNF- α -ს კომპლექსური ფუნქციები აქვს და სისტემურ ანთებით პროცესში ისინი საწინააღმდეგო როლს ასრულებენ [14,15,16]. TNF- α , როგორც ადგილობრივად, ასევე სისტემურად, ანთებით რეაქციებს ააქტიურებს, IL-10 კი - აფერხებს. IL-10-ისა და TNF- α -ს განსხვავებულ რეგულაციას შესაძლოა არსებითი მნიშვნელობა ჰქონდეს ანთებითი რეაქციების საბოლოო შედეგების მისაღებად. ამგვარად, IL-6 და IL-18 ანთებითი დაბერების შრატის ბიომარკერებად შეიძლება მივიჩნიოთ.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Dec;14(12):877-82.
2. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol.* 2018 Apr 9;9:586.
3. Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human Inflammaging. *Gerontology.* 2019;65(5):495-504.
4. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jan;18(1):58-68.
5. DeGregori J. Challenging the axiom: does the occurrence of oncogenic mutations truly limit cancer development with age? *Oncogene.* 2013 Apr 11;32(15):1869-75.
6. del Zoppo GJ. Aging and the neurovascular unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Sep;1268:127-33.
7. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev.* 2012 Sep;17(4-5):545-54.
8. Berghella AM, Contasta I, Marulli G, D'Innocenzo C, Garofalo F, Gizzi F, Bartolomucci M, Laglia G, Valeri M, Gizzi M, Friscioni M, Barone M, Del Beato T, Secinaro E, Pellegrini P. Ageing gender-specific "Biomarkers of Homeostasis", to protect ourselves against the diseases of the old age. *Immun Ageing.* 2014 Feb 6;11(1):3.
9. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 6;22(7):3789.
10. Saribal D, Hocaoglu-Emre FS, Erdogan S, Bahtiyar N, Caglar Okur S, Mert M. Inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2019 May;30(5):1025-1031.
11. Gerstorf D, Luchetti M, Gallagher S, Sesker AA, Terracciano A, Sutin AR. Personality pathways to mortality: Interleukin-6 links conscientiousness to mortality risk. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:238-244.
12. Furtado GE, Uba Chupel M, Minuzzi L, Patrício M, Loureiro M, Bandelow S, Hogervorst E, Ferreira JP, Teixeira AM. Exploring the potential of salivary and blood immune biomarkers to elucidate physical frailty in institutionalized older women. *Exp Gerontol.* 2020 Jan;129:110759.
13. Xu Y, Wang M, Chen D, Jiang X, Xiong Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Jan 4.
14. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 19;19(6):1801.
15. Mazer M, Unsinger J, Drewry A, Walton A, Osborne D, Blood T, Hotchkiss R, Remy KE. IL-10 Has Differential Effects on the Innate and Adaptive Immune Systems of Septic Patients. *J Immunol.* 2019 Oct 15;203(8):2088-2099.
16. Hu S, Yang J, Yu C, Feng Z, Zhang J, Yin W, Xie J. [IL-6, IL-1 β , and IL-10 levels in peripheral blood as indicators for early identification of gram-positive and gram-negative sepsis]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2021 Jun;37(6):532-537.

МЕДЕА ДЖГАРКАВА ¹, НИНО ОРДЖОНИКИДZE ¹, НИНО КАРАНАDZE ¹,

ТИНАТИН ЧИКОВАНИ ¹, ИЯ ПАНЦУЛАЯ ^{1,2}

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ И АНТРОПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ В ПОЖИЛОМ НАСЕЛЕНИИ

¹ Тбилисский государственный медицинский университет;

² Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахутахвили, ТГМУ

РЕЗЮМЕ

Цитокины играют важную роль в регуляции иммунного ответа у пожилых людей, и различные исследования указывают на неспособность контролировать системное воспаление в той же популяции, что может быть признаком «неудачного старения». Таким образом, оценка

воспалительного цитокинового профиля у здоровых лиц пожилого возраста является необходимым условием для оценки риска развития заболевания.

Целью настоящего исследования явилась оценка уровня цитокинов - IL -6 и IL-18 у здорового пожилого населения и выявление их связи с антропологическими показателями. Результаты нашего исследования показали, что уровни IL-18 статистически значимо коррелировали с ростом у мужчин и систолическим артериальным давлением у женщин. Уровни IL-18 в общей популяции надежно и сильно связаны с IL-6 ($r = 0,475$; $p = 0,001$). Таким образом, на основании наших данных оценка концентраций IL-6 и IL-18 может быть использована в качестве биомаркеров „воспалительного старения“.

მედეა ჯღარკავა¹, ნინო ორჯონიკიძე¹, ნინო კარანაძე¹, თინათინ ჩიქოვანი¹, ია ფანცულაია^{1,2}
კორელაცია ანთეზაში მონაწილე ციტოკინებსა და ანთროპოლოგიურ მონაცემთა შორის ასაკოვან პოპულაციაში

¹ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

² თსსუ ვლ. ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

ცნობილია, რომ ციტოკინების დისრეგულაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს იმუნური სისტემის რემოდელირებაში ხანდაზმულ ასაკში. არსებული კვლევები მიუთითებს ასაკოვან პოპულაციაში სისტემური ანთეზის სრულყოფილად კონტროლის უუნარობაზე, რაც „წარუმატებელი დაბერების“ ნიშანია. ამგვარად, ანთეზითი ციტოკინური სტატუსის შეფასება ჯანმრთელ ასაკოვან პოპულაციაში, დაავადების განვითარების რისკის შეფასების საწინდარია. წინამდებარე კვლევის მიზანს საქართველოს ჯანმრთელ ხანდაზმულ პოპულაციაში ციტოკინების - IL-6-სა და IL-18-ის დონის შეფასება და ანთროპოლოგიურ პარამეტრებთან მათი კორელაციის გამოვლენა წარმოადგენდა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მამაკაცებში IL-18-ის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს სიმაღლესთან, ქალებში კი სისტოლურ წნევასთან. მთლიან პოპულაციაში IL-18-ის დონე სარწმუნოდ და მყარად ასოცირდება IL-6-თან ($r=0.475$; $p=0.001$). ამგვარად, მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით, IL-6-ისა და IL-18-ს პლაზმური დონეების ცვლილებები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს ანთეზითი დაბერების შრატის ბიომარკერებად.

ფ