

ნინო ნანავა <sup>1</sup>, გიორგი გიორგობიანი <sup>2</sup>, ნინო კიკოდე <sup>1,3</sup>, სოფიო მეტრეველი <sup>1</sup>,  
თინათინ ჩიქოვანი <sup>1</sup>, ნონა ჯანიკაშვილი <sup>1</sup>

კორელაცია ინტერლეიკინ-21-სა და სისხლის საერთო ანალიზიდან მიღებულ ანთებად მარკერებს  
შორის ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში

<sup>1</sup>იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup> თსსუ ქირურგიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup> თსსუ სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი,  
თბილისი, საქართველო

*NINO NANAVA* <sup>1</sup>, *GIORGI GIORGOBIANI* <sup>2</sup>, *NINO KIKODZE* <sup>3</sup>, *SOPHIO METREVELI* <sup>1</sup>,  
*TINATIN CHIKOVANI* <sup>1</sup>, *NONA JANIKASHVILI* <sup>1</sup>

## CORRELATIONS BETWEEN PERIPHERAL BLOOD INFLAMMATORY MARKERS AND INTERLEUKIN-21 IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Immunology, <sup>2</sup>Department of surgery;

<sup>3</sup>Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia

doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.03.16>

### SUMMARY

Inflammation that occurs in the tumor microenvironment and in the systemic circulation correlates with disease progression and prognosis in a number of tumors. One way to assess the systemic immune response is to determine the cells/their ratio associated with inflammation, which can easily be measured with complete blood count. IL-21 has a variety of regulatory effects on both normal and tumor cells, leading to their proliferation, differentiation, and apoptosis.

The aim of our study was to determine the level of IL-21 in patients with lymphoma-leukemia and to correlate it with the biomarkers of systemic inflammation involved in carcinogenesis - NLR, PLR, PMR, HLR, SII, dNLR.

The study included patients with hematologic tumors who underwent splenectomy for therapeutic indications. The control group consisted of patients who also underwent splenectomy but not due to malignant tumor or autoimmune disease.

According to our study analysis interleukin-21 levels did not differ significantly between the study and control groups. Serum levels of interleukin-21 in patients with malignant hematologic tumors are negatively correlated with dNLR.

**Keywords:** inflammatory markers, interleukin-21, hematologic malignancies

**შესავალი.** ცნობილია, რომ რიგი სიმსივნეების დროს, სიმსივნის მიკროგარემოში და სისტემურ ცირკულაციაში განვითარებული სიმსივნე-ასოცირებული ანთება დაავადების პროგრესიასა და პროგნოზთან კორელირებს [1]. იმუნური მედიატორები აქტიურად მონაწილეობენ სიმსივნის პროგრესიის, მათ შორის კანცეროგენეზის, სიმსივნის ზრდის, სიმსივნის ინვაზიისა და მეტასტაზირების სხვადასხვა ფაზაში. გარდა ამისა, იმუნური უჯრედების მოზიდვა და გააქტიურება სიმსივნურ უჯრედებსაც შეუძლიათ [2–5]. სიმსივნის ეფექტური თერაპიისთვის უმნიშვნელოვანეს საკითხს წარმოადგენს სიმსივნეების ადრეული დეტექცია და პროგნოზის მეთოდების გაუმჯობესება. დღესდღეობით სიმსივნის რისკის შესაფასებლად ჰისტოპათოლოგიური და კლინიკური მტკიცებულებები გამოიყენება: სიმსივნის ზომა, ჰისტოლოგიური სტადია, ჰისტოლოგიური ტიპი, პაციენტის ასაკი; თუმცა მხოლოდ ეს მახასიათებლები საკმარისი არ არის დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისთვის პაციენტების ჰეტეროგენულობის, სიმსივნეზე მათი განსხვავებული იმუნური პასუხისა და დაავადების განსხვავებული გენეტიკური საფუძვლის გამო [6–8]. სისტემური იმუნური პასუხის შეფასების ერთ-ერთი გზა არის ანთებასთან ასოცირებული უჯრედების განსაზღვრა, რაც მარტივად შეიძლება მოხდეს სისხლის საერთო ანალიზის დახმარებით და არის იაფი და მარტივი [9].

ჩვენს მიერ ნანახია სისხლის საერთო ანალიზიდან მიღებული სისტემური ანთებითი მარკერები (უჯრედთა თანაფარდობები: ნეიტროფილი/ლიმფოციტი - NLR, თრომბოციტი/ლიმფოციტი - PLR, თრომბოციტი/მონოციტი - PMR, ჰემოგლობინი/ლიმფოციტი - HLR, ასევე

სისტემური ანთების ინდექსი - SII და ნეიტროფილის ლიმფოციტთან ფარდობის წარმოებული - dNLR), ცალ-ცალკე და კომბინაციაში, რომელთაც შესაძლოა პოტენციური დიაგნოსტიკური და პროგნოზული გამოყენება ჰქონდეს ჰემატოლოგიური დაავადებების დროს [10].

ინტერლეიკინ-21 (IL-21) - იმუნური სისტემის უჯრედების მარეგულირებელი ციტოკინი - IL-2-ის ოჯახს მიეკუთვნება და ლიმფოიდურ და მიელოიდურ უჯრედებზე პლეიოტროპულ ეფექტს ავლენს. IL-21-ს მრავალფეროვანი მარეგულირებელი ეფექტი აქვს როგორც ნორმალურ, ასევე სიმსივნურ უჯრედებზე, იწვევს რა მათ პროლიფერაციას, დიფერენციაციასა და აპოპტოზს. IL-21-ის რეცეპტორი ჯანმრთელ და ნეოპლაზიურ B ლიმფოციტებზე ექსპრესირდება. ეგზოგენური IL-21, არაპოჯკინის ლიმფომის დროს, შეიძლება იწვევდეს IL-21-ის რეცეპტორის ექსპრესიის მქონე B უჯრედების აპოპტოზს. ნაჩვენებია IL-21-ით გამოწვეული ნეოპლაზიური B უჯრედების პროლიფერაციაც მრავლობითი მიელომის, ჰოჯკინის ლიმფომის და ბერკიტის ლიმფომის შემთხვევებში. აქედან გამომდინარე, IL-21 ინტენსიური კვლევის საგანი გახდა სოლიდური და ჰემატოლოგიური სიმსივნეების დროს, როგორც პოტენციური თერაპიული აგენტი და, რიგი კვლევები მის საიმედო ანტისიმსივნურ ეფექტსაც ადასტურებს [11].

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიმფომა-ლეიკემიის მქონე პაციენტებში IL-21-ის დონის განსაზღვრა და მისი კორელაციის დადგენა კანცეროგენეზში მონაწილე სისტემური ანთების ბიომარკერებთან - NLR, PLR, PMR, HLR, SII, dNLR.

**მასალა და მეთოდები.** კვლევა შესრულდა ჰელსინკის 1975 წლის დეკლარაციის მიხედვით და ეთიკურ სტანდარტებთან შესაბამისობა დამტკიცდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკური კომიტეტის მიერ. კვლევაში ჩაერთო ჰემატოლოგიური სიმსივნის დიაგნოზის მქონე 7 პაციენტი, რომელთაც თერაპიული ჩვენებით ჩაუტარდათ სპლენექტომია. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 9 პაციენტმა, რომელთაც ასევე ჩაუტარდათ სპლენექტომია, მაგრამ არა ავთვისებიანი სიმსივნის ან აუტოიმუნური დაავადების გამო (ელენთის კისტა, ელენთის ტრავმა).

**ციტოკინების განსაზღვრა პერიფერიულ სისხლში:** პერიფერიული სისხლის აღება მოხდა EDTA სინჯარებში, უშუალოდ ოპერაციის დაწყების წინ. იმუნოფერმენტული ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა ELISA ნაკრები (eBioscience, USA) მომწოდებლის ინსტრუქციის მიხედვით.

პაციენტის სისხლის საერთო ანალიზში მოცემული ლეიკოციტების, ნეიტროფილების, ლიმფოციტების, თრომბოციტების, მონოციტების და ჰემოგლობინის რაოდენობიდან გამოვითვალეთ სისტემური ანთებითი ფაქტორები: NLR, PLR, PMR, HPR, HLR, LMR, SII და dNLR. ანთებითი ფაქტორი გამოთვლილია შემდეგნაირად: NLR - ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობის ფარდობა ლიმფოციტების აბსოლუტურ რაოდენობასთან, მსგავსად, შესაბამისი უჯრედების შეფარდებით გამოითვლება PLR, PMR, HLR, HPR და LMR. dNLR და SII-ის გამოსათვლელად გამოყენებულია შემდეგი ფორმულები:

dNLR=ნეიტროფილი/(ლეიკოციტი-ნეიტროფილი);

SII=ნეიტროფილი x თრომბოციტი/ლიმფოციტი.

**სტატისტიკური ანალიზი.** ორ სატესტო ნიმუშს შორის სტატისტიკური განსხვავების სანახავად გამოვიყენეთ არაპარამეტრული t ტესტი. შესწავლილ პარამეტრებს შორის კორელაციური ანალიზი შესრულდა პირსონის კორელაციით. მონაცემები გაანალიზდა GraphPad და SPSS პროგრამებში.

**კვლევის შედეგები და განხილვა.** უკანასკნელ წლებში ბევრი რამ გაირკვა სოლიდური კიბოს საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის შესახებ, რასაც ვერ ვიტყვით ჰემატოლოგიურ კიბოზე, სადაც იმუნური პასუხის გააქტიურების თუ ტოლერანტობის გზებზე მეტად მცირე ინფორმაცია მოგვეპოვება. მათ შორის მთავარი განსხვავება იმაშია, რომ ჰემატოლოგიური კიბო ლიმფურ ორგანოებში ვითარდება, ე.ი. იქ, სადაც თავმოყრილია იმუნური უჯრედები, და სადაც, კიბოს საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი წარმოიქმნება [12].

ლეიკემიური უჯრედები მთელს სხეულში თავისუფლად ცირკულირებს, ურთიერთქმედებს მიკროგარემოსთან, რითაც ქსოვილოვან ნიშებში ცვლილებების განვითარებას უზრუნველყოფს. ონკოჰემატოლოგიურ დაავადებათა იმუნოთერაპიის ახალი სამიზნეების

მოსაძიებლად მეტად მნიშვნელოვანია მიელოიდურ და ლიმფოიდურ იმუნურ ფუნქციებზე ციტოკინების ზემოქმედების შესწავლა.

IL-21 CD4+T უჯრედების პროლიფერაციას იწვევს და, IL-6-თან ერთად, Th17 უჯრედებად მათ დიფერენცირებას ასტიმულირებს [13,14,15]. IL-21 ასტიმულირებს CD8+T უჯრედების პროლიფერაციას და პერფორინებისა და გრანზიმების პროდუქციას; შესაბამისად, აძლიერებს მათ ციტოლიზურ შესაძლებლობებს [16–19]. IL-21 *in vitro* იწვევს CTL-უჯრედების ექსპანსიას, რასაც Foxp3 Treg უჯრედების გამრავლების დათრგუნვით ახდენს. მნიშვნელოვანია, რომ IL-21, IL-2-გან განსხვავებით, Treg უჯრედების გამრავლებას არ ასტიმულირებს. არაჰოჯკინის ლიმფომის დროს IL-21 ანტი-სიმსივნურ ეფექტს ავლენს. ავთვისებიანი B უჯრედების აპოპტოზს IL-21 სხვადასხვა ლიმფომის დროს განსხვავებული სასიგნალო გზით ახდენს. მას აპოპტოზური ეფექტი აქვს ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის [20] და დიფუზური მსხვილუჯრედოვანი B უჯრედული ლიმფომის მქონე პაციენტის უჯრედებზეც, თუმცა EBV ვირუსით გამოწვეული სიმსივნის დროს, ეს ციტოკინი შეიძლება სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას იწვევდეს.[21] მანტიის ზონის ლიმფომა (MCL) არაჰოჯკინის ლიმფომის აგრესიული ფორმაა.

ორი სხვადასხვა სიმსივნური ხაზის უჯრედებზე ჩატარებულმა ცდებმა IL-21-ის ანტიპროლიფერაციული ეფექტი აჩვენა. [22] ფოლიკულური ლიმფომა (FL) არაჰოჯკინის ლიმფომის ნელა პროგრესირებადი ფორმაა. ორმა დამოუკიდებელმა კვლევამ, რომელიც სიმსივნეზე IL-21-ის ეფექტს აფასებდა, აჩვენა რომ IL-21-ს შეუძლია გამოიწვიოს IL-21R რეცეპტორის მქონე უჯრედების აპოპტოზი.[23] თუმცა, *in vivo* ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, ფოლიკულის Tfh უჯრედების IL-21 ასტიმულირებს FL უჯრედების ზრდას [24] და ფოლიკულური CD4+ T უჯრედების მაღალი დონე ასოცირებული შეიძლება იყოს ცუდ პროგნოზთან [25]. მრავლობითი მიელომის, ჰოჯკინის ლიმფომის და სხვა ჰემატოლოგიური სიმსივნეების დროს, IL-21 შეიძლება იწვევდეს სიმსივნური უჯრედების ზრდას [26–28].

ჩვენს კვლევაში, IL-21-ის დონე განვსაზღვრეთ ჰემატოლოგიური სიმსივნის დიაგნოზის მქონე იმ პაციენტთა პლაზმაში, რომელთაც სამედიცინო ჩვენებით ჩაუტარდათ სპლენექტომია. შესაბამისად, საკონტროლო ჯგუფიც ისეთი პაციენტებისგან შევარჩიეთ, რომლებიც, მკურნალობის მიზნით, ასევე საჭიროებდნენ სპლენექტომიას, ოღონდ მათი დიაგნოზი არ იყო ავთვისებიანი სიმსივნე ან აუტოიმუნური დაავადება.

პაციენტთა მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილი 1-ში. კვლევის შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ინტერლეკინ 21-ის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მონაცემთაგან ( $p>0.05$ ) (იხ. სურათი 1).

### ცხრილი 1. ინტერლეკინ 21-ის დონე ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტებში

	საკონტროლო ჯგუფი	საკვლევი პაციენტები
ასაკი	29-72	40-63
სქესი (კაცი/ქალი)	4/5	5/2
IL-21	247.4±101.3	253.2±72

დადგენილია, რომ ნეიტროფილებსა და თრომბოციტებს შეუძლიათ სიმსივნური უჯრედთან ინტერაქცია და, ციტოკინებისა და ეფექტორული მოლეკულების გამომუშავების გზით, ანგიოგენეზის, სიმსივნის ზრდისა და მეტასტაზირების სტიმულირება [29–31]. ნეიტროფილებს შესაძლოა ჰქონდეთ ანტისიმსივნური როლიც, სიმსივნურ უჯრედზე პირდაპირი თუ ანტისხეულ-დამოკიდებული ციტოტოქსიკურობით და T უჯრედებისა და დენდრიტული უჯრედების გააქტიურებით. ნეიტროფილების გააქტიურება შეიძლება გამოიწვიოს სიმსივნური უჯრედისგან გამომუშავებულმა ციტოკინებმაც, მაგ. TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, TGF- $\beta$  [32,33]. სხვადასხვა სოლიდური სიმსივნის დროს dNLR და NLR-ს პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს [34].



dNLR-ს პროგნოზული მნიშვნელობა ლიმფომების დროსაც არის ნაჩვენები, მაგალითად დიფუზური მსხვილუჯრედული ლიმფომის (DLBCL), მრავლობითი მიელომის (MM) და ანგიოიმუნობლასტური T უჯრედული ლიმფომის (AITL) დროს [35–37]. NLR-ის მომატებული დონე შეიძლება ასოცირებული იყოს სიმსივნის შორსწასულ სტადიასთან და მეტასტაზირებასთან [38], ის შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც თერაპიაზე პასუხის განმსაზღვრელი ფაქტორი და დაავადების გამოსავლის განმსაზღვრელი ფაქტორი [39]. თუმცა არის კვლევები, სადაც NLR პაციენტის გადარჩენასთან არ ასოცირდება [40]. ეს შეიძლება აიხსნას ნეიტროფილების ბიფაზური როლით და ამ ტესტის გამოყენების ბევრი სხვა ლიმიტაციით [9].

კორელაციურმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ შრატში ინტერლეიკინ 21-ის დონე უარყოფითად კორელირებს dNLR-თან ( $p < 0.01$ ) (იხ. ცხრილი 2).

## ცხრილი 2. სისტემური ანთების სისხლის ბიომარკერების კორელაცია ინტერლეიკინ 21-თან

		IL10	NLR	PLR	PMR	HLR	SII	LMR	HPR	dNLR
IL21	პირსონის კორელაცია	.596	.161	.649	.419	.713	-.011	.166	.365	<b>-.959*</b>
	Sig. (2-კუდიანი)	.289	.796	.237	.482	.177	.986	.790	.546	<b>.010</b>

\*. კორელაცია მნიშვნელოვანია 0.01 დონეზე (2-კუდიანი)

ამდენად, ინტერლეიკინ 21-ის როლი ჰემატოლოგიური სიმსივნეების პათოგენეზში შემდგომ შესწავლას საჭიროებს. თუმცა საგულისხმოა, რომ ჩვენს კვლევაში პირველად არის ნაჩვენები ლიმფომა-ლეიკემიის მქონე პაციენტების პლაზმის 21-ის უარყოფითი კორელაცია სისხლის dNLR-თან, - იაფ და ადვილად ხელმისაწვდომ მარკერთან, რომელმაც შესაძლოა დამატებითი პროგნოზული მნიშვნელობა შეიძინოს.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

- G. J. K. Guthrie, C. S. D. Roxburgh, O. M. Farhan-Alanie, P. G. Horgan, and D. C. McMillan, "Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer," *Br. J. Cancer* 2013 1091, vol. 109, no. 1, pp. 24–28, Jun. 2013, doi: 10.1038/bjc.2013.330.
- J. Candido and T. Hagemann, "Cancer-Related Inflammation," *J. Clin. Immunol.* 2012 331, vol. 33, no. 1, pp. 79–84, Dec. 2012, doi: 10.1007/S10875-012-9847-0.
- C. Servais and N. Erez, "From sentinel cells to inflammatory culprits: cancer-associated fibroblasts in tumour-related inflammation," *J. Pathol.*, vol. 229, no. 2, pp. 198–207, Jan. 2013, doi: 10.1002/PATH.4103.
- L. M. Coussens and Z. Werb, "Inflammation and cancer," *Nat.* 2002 4206917, vol. 420, no. 6917, pp. 860–867, Dec. 2002, doi: 10.1038/nature01322.
- A. Stoppacciaro *et al.*, "Regression of an established tumor genetically modified to release granulocyte colony-stimulating factor requires granulocyte-T cell cooperation and T cell-produced interferon gamma," *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 1, pp. 151–161, Jul. 1993, doi: 10.1084/JEM.178.1.151.
- M. D. Fesinmeyer, M. A. Austin, C. I. Li, A. J. De Roos, and D. J. Bowen, "Differences in Survival by Histologic Type of Pancreatic Cancer," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 14, no. 7, pp. 1766–1773, Jul. 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0120.
- M. Schmidt *et al.*, "The Humoral Immune System Has a Key Prognostic Impact in Node-Negative Breast Cancer," *Cancer Res.*, vol. 68, no. 13, pp. 5405–5413, Jul. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5206.
- J. M. Matos *et al.*, "Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Multi-institutional Study," *J. Gastrointest. Surg.* 2009 138, vol. 13, no. 8, pp. 1495–1502, Jun. 2009, doi: 10.1007/S11605-009-0938-Z.
- J. L. Sylman *et al.*, "The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis," *Front. Oncol.*, vol. 8, no. MAR, p. 78, Mar. 2018, doi:

10.3389/FONC.2018.00078/BIBTEX.

- 10.N. Nanava, M. Betaneli, G. Giorgobiani, T. Chikovani, and N. Janikashvili, "COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES," *Georgian Med. News*, no. 302, pp. 39–44, May 2020.
- 11.S. Bhatt, K. A. Sarosiek, and I. S. Lossos, "Interleukin 21 – its potential role in the therapy of B-cell lymphomas," *Leuk. Lymphoma*, vol. 58, no. 1, pp. 17–29, 2017, doi: 10.1080/10428194.2016.1201568.
- 12.E. K. Curran, J. Godfrey, and J. Kline, "Mechanisms of Immune Tolerance in Leukemia and Lymphoma," *Trends Immunol.*, vol. 38, no. 7, pp. 513–525, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.IT.2017.04.004.
- 13.A. L. Wurster *et al.*, "Interleukin 21 is a T helper (Th) cell 2 cytokine that specifically inhibits the differentiation of naive Th cells into interferon  $\gamma$ -producing Th1 cells," *J. Exp. Med.*, vol. 196, no. 7, pp. 969–977, 2002, doi: 10.1084/jem.20020620.
- 14.A. Suto *et al.*, "Interleukin 21 prevents antigen-induced IgE production by inhibiting germ line C $\epsilon$  transcription of IL-4-stimulated B cells," *Blood*, vol. 100, no. 13, pp. 4565–4573, Dec. 2002, doi: 10.1182/BLOOD-2002-04-1115.
- 15.M. Strengell, T. Sareneva, D. Foster, I. Julkunen, and S. Matikainen, "IL-21 Up-Regulates the Expression of Genes Associated with Innate Immunity and Th1 Response," *J. Immunol.*, vol. 169, no. 7, pp. 3600–3605, Oct. 2002, doi: 10.4049/JIMMUNOL.169.7.3600.
- 16.R. Zeng *et al.*, "Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD8 $^{+}$  T cell expansion and function," *J. Exp. Med.*, vol. 201, no. 1, pp. 139–148, Jan. 2005, doi: 10.1084/JEM.20041057.
- 17.Y. Li, M. Bleakley, and C. Yee, "IL-21 Influences the Frequency, Phenotype, and Affinity of the Antigen-Specific CD8 T Cell Response," *J. Immunol.*, vol. 175, no. 4, pp. 2261–2269, Aug. 2005, doi: 10.4049/JIMMUNOL.175.4.2261.
- 18.I. Peluso *et al.*, "IL-21 counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4 $^{+}$  T lymphocytes," *J. Immunol.*, vol. 178, no. 2, pp. 732–739, Jan. 2007, doi: 10.4049/JIMMUNOL.178.2.732.
- 19.H. He *et al.*, "Combined IL-21 and low-dose IL-2 therapy induces anti-tumor immunity and long-term curative effects in a murine melanoma tumor model," *J. Transl. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–16, Jun. 2006, doi: 10.1186/1479-5876-4-24/FIGURES/7.
- 20.D. De Totero *et al.*, "The opposite effects of IL-15 and IL-21 on CLL B cells correlate with differential activation of the JAK/STAT and ERK1/2 pathways," *Blood*, vol. 111, no. 2, pp. 517–524, Jan. 2008, doi: 10.1182/BLOOD-2007-04-087882.
- 21.L. Wu, B. Ehlin-Henriksson, H. Zhu, I. Ernberg, and G. Klein, "EBV counteracts IL-21-induced apoptosis in an EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma cell line," *Int. J. Cancer*, vol. 133, no. 3, pp. 766–770, Aug. 2013, doi: 10.1002/IJC.28067.
- 22.P. Gelebart, Z. Zak, M. Anand, J. Dien-Bard, H. M. Amin, and R. Lai, "Interleukin-21 effectively induces apoptosis in mantle cell lymphoma through a STAT1-dependent mechanism," *Leuk. 2009 2310*, vol. 23, no. 10, pp. 1836–1846, Jun. 2009, doi: 10.1038/leu.2009.100.
- 23.D. de Totero *et al.*, "Heterogeneous expression and function of IL-21R and susceptibility to IL-21-mediated apoptosis in follicular lymphoma cells," *Exp. Hematol.*, vol. 38, no. 5, pp. 373–383, May 2010, doi: 10.1016/J.EXPHEM.2010.02.008.
- 24.B. Wood *et al.*, "Abundant expression of interleukin-21 receptor in follicular lymphoma cells is associated with more aggressive disease," *Leuk. Lymphoma*, vol. 54, no. 6, pp. 1212–1220, Jun. 2013, doi: 10.3109/10428194.2012.742522.
- 25.B. E. Wahlin *et al.*, "A unifying microenvironment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1–positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages," *Clin. Cancer Res.*, vol. 16, no. 2, pp. 637–650, Jan. 2010, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2487.
- 26.J. D. Bard *et al.*, "IL-21 contributes to JAK3/STAT3 activation and promotes cell growth in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma," *Am. J. Pathol.*, vol. 175, no. 2, pp. 825–834, 2009, doi: 10.2353/AJPATH.2009.080982.
- 27.E. Ménoret *et al.*, "IL-21 Stimulates Human Myeloma Cell Growth through an Autocrine IGF-1 Loop," *J. Immunol.*, vol. 181, no. 10, pp. 6837–6842, Nov. 2008, doi: 10.4049/JIMMUNOL.181.10.6837.
- 28.F. A. Scheeren *et al.*, "IL-21 is expressed in Hodgkin lymphoma and activates STAT5: evidence that activated STAT5 is required for Hodgkin lymphomagenesis," *Blood*, vol. 111, no. 9, pp. 4706–4715,

May 2008, doi: 10.1182/BLOOD-2007-08-105643.

29. M. R. Galdiero, E. Bonavita, I. Barajon, C. Garlanda, A. Mantovani, and S. Jaillon, "Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer," *Immunobiology*, vol. 218, no. 11, pp. 1402–1410, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.IMBIO.2013.06.003.
30. Y. H. Kusumanto, W. A. Dam, G. A. P. Hospers, C. Meijer, and N. H. Mulder, "Platelets and Granulocytes, in Particular the Neutrophils, Form Important Compartments for Circulating Vascular Endothelial Growth Factor," *Angiogenesis*. 2003 64, vol. 6, no. 4, pp. 283–287, 2003, doi: 10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.BA.
31. L. Benevides *et al.*, "IL17 promotes mammary tumor progression by changing the behavior of tumor cells and eliciting tumorigenic neutrophils recruitment," *Cancer Res.*, vol. 75, no. 18, pp. 3788–3799, Sep. 2015, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0054/651853/AM/IL-17-PROMOTES-MAMMARY-TUMOR-PROGRESSION-BY.
32. C. A. Dumitru, S. Lang, and S. Brandau, "Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: Mechanisms and consequences for tumor progression," *Semin. Cancer Biol.*, vol. 23, no. 3, pp. 141–148, Jun. 2013, doi: 10.1016/J.SEMCANCER.2013.02.005.
33. G. Bellone *et al.*, "Tumor-Associated Transforming Growth Factor- $\beta$  and Interleukin-10 Contribute to a Systemic Th2 Immune Phenotype in Pancreatic Carcinoma Patients," *Am. J. Pathol.*, vol. 155, no. 2, pp. 537–547, Aug. 1999, doi: 10.1016/S0002-9440(10)65149-8.
34. M. J. Proctor, D. C. McMillan, D. S. Morrison, C. D. Fletcher, P. G. Horgan, and S. J. Clarke, "A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer," *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 4, p. 695, Aug. 2012, doi: 10.1038/BJC.2012.292.
35. D. Y. Kim *et al.*, "Clinical impacts of inflammatory markers and clinical factors in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma," *Blood Res.*, vol. 54, no. 4, p. 244, 2019, doi: 10.5045/BR.2019.54.4.244.
36. H. Hong, X. Fang, H. Huang, Z. Wang, T. Lin, and H. Yao, "The derived neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma," *Br. J. Haematol.*, vol. 189, no. 5, pp. 908–912, Jun. 2020, doi: 10.1111/BJH.16447.
37. B. Uz, "The Prognostic Value of the Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Transplantation-Ineligible Patients with Multiple Myeloma," *Acta Haematol.*, vol. 140, no. 3, pp. 157–158, Oct. 2018, doi: 10.1159/000491988.
38. Y. Wang *et al.*, "Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis in serous ovarian cancer," *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014 752, vol. 75, no. 2, pp. 255–262, Nov. 2014, doi: 10.1007/S00280-014-2622-6.
39. B. Azab *et al.*, "Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients," *Ann. Surg. Oncol.* 2011 191, vol. 19, no. 1, pp. 217–224, Jun. 2011, doi: 10.1245/S10434-011-1814-0.
40. L. Stevens *et al.*, "Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review," *HPB*, vol. 17, no. 4, pp. 285–291, Apr. 2015, doi: 10.1111/HPB.12355.

НИНО НАНАВА <sup>1</sup>, ГЕОРГИЙ ГИОРГОБИАНИ <sup>2</sup>, НИНО КИКОДZE <sup>1,3</sup>, СОФИО МЕТРЕВЕЛИ <sup>1</sup>,  
ТИНАТИН ЧИКОВАНИ <sup>1</sup>, НОНА ДЖАНИКАШВИЛИ <sup>1</sup>

**КОРРЕЛАЦИИ МЕЖДУ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ МАРКЕРАМИ КРОВИ И  
ИНТЕРЛЕЙКИН-21 У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ  
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Департамент иммунологии,

<sup>2</sup> ТГМУ, Департамент хирургии;

<sup>3</sup> Институт медицинской биотехнологии, ТГМУ, Тбилиси, Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Воспаление, которое происходит в микрорезной среде опухоли и в системной циркуляции коррелирует с прогрессированием и прогнозом заболевания в ряде опухолей. Один из способов оценки системного иммунного ответа состоит в том, чтобы определить клетки / их соотношение, связанное с воспалением, которое можно легко измерять с полным количеством крови. IL-21 имеет различные регуляторные эффекты на нормальных, так и на опухолевых клетках, что приводит к их пролиферации, дифференцированию и апоптозу.

Целью нашего исследования было определение уровня IL-21 у пациентов с лимфома-лейкемией и коррелировать его с биомаркерами системного воспаления, участвующего в канцерогенезе - NLR, PLR, PMR, HLR, SII, DNLR.

Исследование включало пациентов с гематологическими опухолями, которые претерпели спленэктомию для терапевтических показаний. Контрольная группа состояла из пациентов, которые также подвергались спленэктомии, но не из-за злокачественной опухоли или аутоиммунного заболевания.

Согласно нашему анализу исследований Interleukin-21 уровни не существенно отличались между исследованиями и контрольными группами. Сыровочные уровни интерлейкина-21 у пациентов с злокачественными гематологическими опухолями отрицательно коррелируют с DNLR.

*ნინო ნანავა <sup>1</sup>, გიორგი გიორგობიანი <sup>2</sup>, ნინო ქიქოძე <sup>1,3</sup>, სოფიო მეტრეველი <sup>1</sup>,  
თინათინ ჩიქოვანი <sup>1</sup>, ნონა ჯანიკაშვილი <sup>1</sup>*

**კორელაცია ინტერლეიკინ-21-სა და სისხლის საერთო ანალიზიდან მიღებულ ანთებად მარკერებს შორის ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში**

<sup>1</sup> იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup> თსსუ ქირურგიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup> თსსუ სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

სიმსივნის მიკროგარემოში და სისტემურ ცირკულაციაში განვითარებული ანთება რიგი სიმსივნეების დროს დაავადების პროგრესიასა და პროგნოზთან კორელირებს. სისტემური იმუნური პასუხის შეფასების ერთ-ერთი გზა ანთებასთან ასოცირებული უჯრედების/მათი თანაფარდობის განსაზღვრაა, რაც მარტივად შეიძლება მოხდეს სისხლის საერთო ანალიზის დახმარებით. IL-21-ს მრავალფეროვანი მარეგულირებელი ეფექტი აქვს როგორც ნორმალურ, ასევე სიმსივნურ უჯრედებზე, იწვევს რა მათ პროლიფერაციას, დიფერენციაციასა და აპოპტოზს.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიმფომა-ლეიკემიის მქონე პაციენტებში IL-21-ის დონის განსაზღვრა და მისი კორელაციის დადგენა კანცეროგენეზში მონაწილე სისტემური ანთების ბიომარკერებთან - NLR, PLR, PMR, HLR, SII, dNLR.

კვლევაში ჩაერთო ჰემატოლოგიური სიმსივნის მქონე ის პაციენტები, რომელთაც თერაპიული ჩვენებით ჩაუტარდათ სპლენექტომია. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა პაციენტები, რომელთაც ასევე ჩაუტარდათ სპლენექტომია, მაგრამ არა ავთვისებიანი სიმსივნის ან აუტოიმუნური დაავადების გამო.

კვლევის შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ინტერლეიკინ 21-ის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებს შორის. ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტთა შრატში ინტერლეიკინ 21-ის დონე უარყოფითად კორელირებს dNLR-თან.

