

DOI: 10.26693/jmbs02.04.098

УДК 616.211/.216-002.2-006.5-078:57.083.3

Онщенко А. І.

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-12 У КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ РИНОСИНУЇТ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

onishchenkoai@ukr.net

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на хронічний поліпозний риносинусит підвищується вміст ІЛ-12 у сироватці крові більш ніж у 2 рази у порівнянні з контрольною групою. З метою вивчення діагностичного значення ІЛ-12 було проведено ROC-аналіз та виявлено, що інформативним діагностично значущим показником сироваткового ІЛ-12 є рівень вище 10,82 пг/мл. Чутливість методу становила 87,5%, показник специфічності досягав 80%. Значення показника площі під ROC-кривою (AUC) дорівнювало  $0,97 \pm 0,03$ . Показник достовірності дорівнював 0,002, а значення 95% довірчого інтервалу коливалися в межах 0,91-1,03. Грунтуючись на отриманих даних, можна запропонувати застосування визначення вмісту ІЛ-12 у сироватці крові хворих на поліпозний риносинусит з метою діагностичного тесту.

**Ключові слова:** хронічний поліпозний риносинусит, цитокіни, інтерлейкін-12, запалення, пацієнти.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Результати, що висвітлюються у статті, були отримані у ході проведення НДР «Вивчення та моделювання гострих та хронічних патологічних процесів ЛОР-органів для підвищення ефективності їх лікування», № державної реєстрації 0116U004985.

**Вступ.** Імунні процеси в організмі людини відрізняються складністю, комплексністю та скоординованістю. Ключову роль у регуляції імунних реакцій відіграють білки цитокіни, що регулюють інтенсивність імунної відповіді і забезпечують взаємодію імуннокомпетентних клітин. Цитокіни беруть участь у патогенезі ряду запальних і аутоімунних захворювань [7]. Клінічне значення моніторингу цитокінового профілю визначається кореляцією їх концентрації з активністю запального процесу, що дозволяє запідозрити загострення патологічного процесу раніше появи клінічних ознак і змін стандартних лабораторних показників, що виступають у ролі діагностичних критеріїв [1]. Таким чином, цитокіни є зручними і привабливими маркерами неінвазивної діагностики запальних захворювань. Також

визначення рівня сироваткових цитокінів може використовуватися з метою своєчасної корекції лікування [5].

У даний час активно вивчається роль цитокінів у патогенезі хронічного риносинусита. Численні дослідження показують, що цитокінова ланка відіграє значну роль в реалізації хронічного запалення при риносинуситі і дане захворювання характеризується підвищенням різних про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові і змивах з білянососових пазух [2, 3, 4, 6]. Однак роль цитокінової ланки імунітету у патогенезі хронічного поліпозного риносинусита розкрита недостатньо і потрібне подальше вивчення даної проблеми для вдосконалення діагностики.

Одним з потенційних діагностичних маркерів хронічного поліпозного риносинусита може служити інтерлейкін-12 (ІЛ-12), який являє собою гетеродимерний цитокін, що складається з двох субодиниць - р35 і р40 [7]. ІЛ-12 секретується різними типами гемопоетичних клітин, проте основними фізіологічними продуцентами цього білку є антигенпрезентуючі клітини, такі як дендритні клітини і макрофаги. Зв'язування ІЛ-12 з його високоафінним рецептором (ІЛ-12R $\beta$ 1/ІЛ-12R $\beta$ 2), який експресується на активованих Т-клітинах, НК-клітинах і дендритних клітинах, активує TYK2 (тирозинкіназа 2), JAK2 і STAT шляхи. Основні фізіологічні ефекти ІЛ-12 реалізуються через STAT4. ІЛ-12 індукує диференціювання CD4<sup>+</sup> клітин в Th1 клітини [8], що і зумовлює значну роль даного цитокіну у патогенезі хронічного риносинуситу.

**Метою роботи** було вивчення діагностичної значущості визначення рівня ІЛ-12 в крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит.

**Матеріали та методи дослідження.** Для проведення дослідження нами було обстежено двадцять хворих на хронічний поліпозний риносинусит, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в оториноларингологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова. Діагноз верифікували клініко-інструментальними методами відповідно до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКБ-10). Критеріями виключення були відмова

хворих брати участь у нашому дослідженні. Виключалися також вагітні жінки, хворі на будь-які соматичні гострі або хронічні захворювання, гіпертонічну хворобу, ендокринні та онкологічні захворювання. Робота виконувалася з дотриманням нормативних документів комісії з медичної етики і біоетики, що розроблені з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицини (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольна група включала 20 соматично здорових людей.

У ході дослідження визначали рівень ІЛ-12 у сироватці крові хворих за допомогою імуноферментного методу, використовуючи набір фірми "Orgenium" (Фінляндія), на аналізаторі "Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader" (США).

Отримані в результаті дослідження дані оброблялися статистично за допомогою комп'ютерної програми «Graph Pad Prism 5». Для порівняння показників двох незалежних груп використовувався метод розрахунку непараметрического U критерію Манна-Уїтні. Граничним значенням статичної значущості отриманих результатів вважалося  $p < 0,05$ .

Оцінка діагностичної ефективності ІЛ-12 проведена методом ROC-аналізу з розрахунком площі під кривими (AUC - Area Under Curve). Чим ближче крива до діагоналі (AUC = 0,5), тим нижче діагностична цінність показника, чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективніший є діагностичний тест. Результати ROC-аналізу представлені із зазначенням значення площі (AUC) під кривою, достовірності ( $p < 0,05$ ), 95% довірчого інтервалу.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У ході дослідження встановлено, що у хворих на хронічний поліпозний риносинусит статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) підвищується вміст ІЛ-12 у

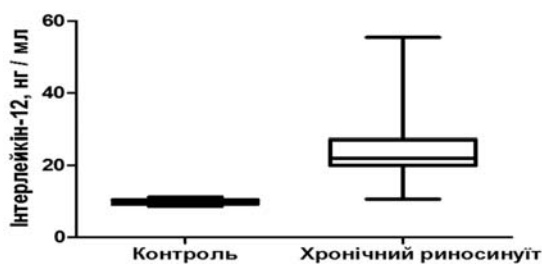


Рис. 1. Вміст ІЛ-12 у сироватці крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит

сироватці крові більш ніж у 2 рази у порівнянні з контрольною групою. Рівень ІЛ-12 у контролі склав 9,42 (9,16; 10,43) пг/мл, а у пацієнтів з зазначеною патологією вміст цитокіну досягав 19,48 (14,65; 25,20) пг/мл (рис. 1).

При проведенні ROC-аналізу з метою вивчення діагностичного значення ІЛ-12 ми виявили, що інформативним діагностично значущим показником сироваткового ІЛ-12 є рівень вище 10,82 пг/мл. При цьому чутливість методу була досить висока і становила 87,5%, а показник специфічності досягав 80% (рис. 2). Значення показника площі під ROC-кривою (AUC) дорівнювало  $0,97 \pm 0,03$ . Показник достовірності ( $p$ ) дорівнював 0,002, а значення 95% довірчого інтервалу коливалися в межах 0,91 - 1,03.

Ґрунтуючись на отриманих даних, можна запропонувати застосування визначення вмісту ІЛ-12 у сироватці крові хворих на поліпозний риносинусит з метою діагностичного тесту. Таким чином, ми пропонуємо використовувати детекцію сироваткової концентрації даного цитокіну в якості додаткового діагностичного критерію при постановці діагнозу хронічного поліпозного риносинуситу. Також даний критерій можна використовувати для моніторингу ефективності лікування хворих на хронічний поліпозний риносинусит. Ознакою позитивної динаміки лікування може слугувати зниження величини ІЛ-12 у сироватці крові до рівня 10,82 пг/мл.

#### Висновки

1. У хворих на хронічний поліпозний риносинусит статистично достовірно підвищуються сироваткова концентрація цитокіну ІЛ-12 у 2 рази.
2. Рівень ІЛ-12 у пацієнтів вище 10,82 пг/мл є діагностично значущим при хронічному поліпозному риносинуситі. Чутливість методу дорівнює 87,5%, а специфічність - 80%.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати дослідження обґрунтовують перспективу подальшого вивчення особливостей цитокінового спектру у крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит.

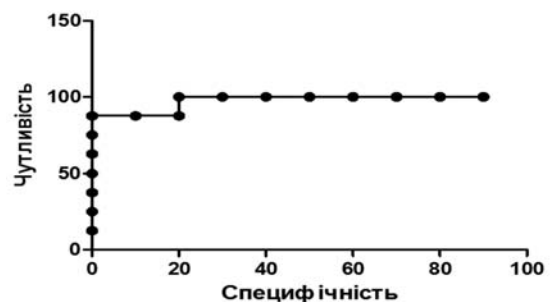


Рис. 2. Чутливість та специфічність сироваткового рівня ІЛ-12 у діагностиці хронічного поліпозного риносинусита

## References

1. Gusev EYu, Ivanov DV, Sokolova LA, Kamkina LN. Diagnostic value of cytokines in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology and family medicine*. 2009; 2 (56): 78-82. [Russian].
2. Kudaibergenova SF, Nogayev N, Kamalbekov A. Cytokine profile in polypous rhinosinusitis. *Bulletin of KazNMU*. 2013; 4 (1): 155-157. [Russian].
3. Nakonechnaya OA, Onischenko AI. The content of interleukin-8 and matrix metalloproteinase-9 in the blood of patients with exacerbation of chronic purulent and polyposic rhinosinuitis. *Actual Problems of Medicine: Republican Scientific-Practical Conference with International Participation, Gomel, 3-4 November 2016*. Gomel: GomGMU. 2016; 1: 101-6. [Russian].
4. Onischenko AI, Nakonechna OA, Tkachenko AS, Kalashnik YuM. The content of MCP-1 and MMP-9 in blood serum of patients with chronic polypoid rhinosinusitis. *The Journal of VN Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2017; 33: 23-6. [Ukrainian].
5. Millán O, Brunet M. Cytokine-based immune monitoring. *Clin Biochem*. 2016; 49 (4-5): 338-46. PMID: 26800778. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.01.004
6. Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi KJ. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Inflamm (Lond)*. 2016; 13: 11. PMID: 26800778. doi: 10.1186/s12950-016-0121-8.
7. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015; 67 (2): 280-309. PMID: 25697599. doi: 10.1124/pr.114.009639.
8. Sun L, He C, Nair L, Yeung J, Egwuagu CE. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: Role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. *Cytokine*. 2015; 75 (2): 249-55. PMID: 25796985. PMID: 25796985. PMID: 25796985. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.030.

УДК 616.211/.216-002.2-006.5-078:57.083.3

#### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУИТОМ

Онищенко А. И.

**Резюме.** В результате проведенного исследования установлено, что у больных хроническим полипозным риносинуитом повышается содержание ИЛ-12 в сыворотке крови более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой. С целью изучения диагностического значения ИЛ-12 был проведен ROC-анализ и обнаружено, что информативным диагностически значимым показателем сывороточного ИЛ-12 является уровень выше 10,82 пг/мл. Чувствительность метода составила 87,5%, показатель специфичности достигал 80%. Значение показателя площади под ROC-кривой (AUC) равнялось 0,97 ± 0,03. Показатель достоверности равен 0,002, а значение 95% доверительного интервала колебались в пределах 0,91 - 1,03. Основываясь на полученных данных, можно предложить применение определения содержания ИЛ-12 в сыворотке крови больных полипозным риносинуитом с целью диагностического теста.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, цитокины, интерлейкин-12, воспаления, пациенты.

UDC 616.211/.216-002.2-006.5-078:57.083.3

#### Diagnostic Significance of Interleukin-12 in Blood of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

Onishchenko A.

**Abstract.** Immune processes in humans are complex, integrated and coordinated. A key role in the regulation of immune responses is played by cytokine proteins that regulate the intensity of the immune response and interaction of immune cells. Cytokines are involved in the number of inflammatory and autoimmune diseases pathogenesis. Interleukin-12 (IL-12) can serve as one of the potential diagnostic markers of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. IL-12 induces the differentiation of CD4+ cells to Th1 cells, which underlies the significant role of this cytokine in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.

*The aim* of our study was to examine the diagnostic significance of the level of IL-12 determining in blood of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

*Materials and methods.* Twenty patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps were examined. The control group consisted of twenty somatically healthy people. The IL-12 content in blood serum was determined by ELISA. To register the optical density of solutions, the Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader was used. The data obtained during the research were statistically processed using the Graph Pad Prism 5 application.

*Results and discussion.* It was found out that the content of IL-12 in serum was statistically significantly 2 times higher in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps compared to the control group. The level of IL-12 in the control group reached 9.42 (9.16; 10.43) pg/ml, while in patients with the pathology studied in the research the cytokine level was 19.48 (14.65; 25.2) pg/ml. ROC-analysis was used to study the diagnostic significance of measuring blood IL-12 levels. It revealed that the informative diagnostic level of serum IL-12 level is above 10.82 pg/ml. This sensitivity is quite high and reaches 87.5%, and its specificity is 80%.

*Conclusions.* Patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps have significantly increased serum concentrations of IL-12. IL-12 levels are 2 times higher than in healthy individuals. The level of IL-12 in patients above 10.82 pg/ml is diagnostically significant in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, cytokines, interleukin-12, inflammation, patients.

Стаття надійшла 22.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування