

# НЕЙРОИММУННЫЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ЦИСТИТЕ/СИНДРОМЕ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Шолан Р.Ф.

Республиканский лечебно-диагностический центр, г. Баку, Азербайджанская Республика

**Резюме.** Цель исследования – изучение особенностей взаимоотношений цитокинов, тучных клеток и фактора роста нервов (NGF) у пациентов с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП). Обследовано 68 женщин с клинически диагностированным ИЦ/СБМП, средний возраст  $54,2 \pm 12,4$  лет. Концентрацию интерлейкинов – IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и NGF в моче определяли методом ИФА. Тучные клетки идентифицированы в биоптатах слизистой оболочки мочевого пузыря, взятых в процессе цистоскопии. Статистическая обработка выполнена в программе Statistica в Microsoft Excel. Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. В зависимости от типа ИЦ/СБМП пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 36 пациентов с классическим типом заболевания; II группа – 32 пациента с незлепленным типом ИЦ/СБМП. Существенных различий между группами не отмечалось. У 13,9% пациентов I группы появление клинических проявлений заболевания наблюдалось в возрасте младше 40 лет, во II группе на появление симптомов заболевания в этом возрасте указали 28,1% обследованных. У пациенток I группы уровень IL-1 $\beta$  в сравнении с показателем группы контроля был выше в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), уровни IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  превышали контрольный в 2,0 ( $p < 0,05$ ), в 2,5 ( $p < 0,05$ ) и в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. У пациенток II группы содержание IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  было в 2,4 ( $p < 0,05$ ), в 2,0 ( $p < 0,05$ ), в 2,0 ( $p < 0,05$ ) и в 1,9 ( $p < 0,05$ ) раза выше, чем в группе контроля соответственно. Между I и II группами существенные различия в уровне IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  практически отсутствовали, лишь концентрация IL-8 у женщин I группы была на 20,3% выше, чем во II группе. Уровень NGF в моче у женщин с ИЦ/СБМП превышал контрольный уровень в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в I группе и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) – во II группе. Число тучных клеток у пациенток I группы было значительно выше, чем в группе контроля и во II группе – в 1,6 ( $p < 0,05$ ) и в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Между показателями отмечалась, в основном, прямая слабая корреляционная связь, лишь в I группе между IL-1 $\beta$  и тучными клетками выявлялась средняя корреляционная связь ( $r = +0,508$ ). Определение цитокинов – позволяет мониторировать активацию воспалительных клеток в ткани мочевого пузыря и создает возможность для разработки стратегий диагностики. Увеличение количества тучных клеток может указывать на важность этих клеток в прогрессировании заболевания, а наличие повышенного уровня NGF в моче позволяет предположить, что ИЦ/СБМП может быть вызвано хроническим воспалением.

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, цитокины, тучные клетки, фактор роста нервов, моча, биоптат, воспаление

## Адрес для переписки:

Шолан Рашад Фархад оглы  
Республиканский лечебно-диагностический центр  
AZ1122, Азербайджан, г. Баку, Тбилисский пр., 147.  
Тел.: 8 (99450) 424-92-50.  
E-mail: ittihaf@yahoo.com

## Address for correspondence:

Sholan Rashad F.  
Republican Medical Diagnostic Center  
AZ1122, Azerbaijan, Baku, Tbilissky ave., 147.  
Phone: 7 (99450) 424-92-50.  
E-mail: ittihaf@yahoo.com

## Образец цитирования:

Р.Ф. Шолан «Нейроиммунные межклеточные взаимоотношения в мочевом пузыре при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 879-886.  
doi: 10.15789/1563-0625-RBU-2001

© Шолан Р.Ф., 2020

## For citation:

R.F. Sholan "Relationships between urinary neural and immune factors in the patients with interstitial cystitis/bladder painful syndrome", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 879-886.  
doi: 10.15789/1563-0625-RBU-2001

DOI: 10.15789/1563-0625-RBU-2001

## RELATIONSHIPS BETWEEN URINARY NEURAL AND IMMUNE FACTORS IN THE PATIENTS WITH INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAINFUL SYNDROME

Sholan R.F.

Republican Medical Diagnostic Center, Baku, Republic of Azerbaijan

**Abstract.** The purpose of this work was to study the relationships between urinary cytokines, mast cells and nerve growth factor (NGF) in the patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). Sixty-eight women with clinically diagnosed IC/BPS were under study. Their mean age was  $54.2 \pm 12.4$  years. Urinary concentrations of interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), and NGF were determined by ELISA technique. Mast cells were identified in biopsies of mucous membranes from urinary bladder harvested during cystoscopy. Statistical evaluation was performed by Statistica program in Microsoft Excel. Pearson correlation quotients were calculated. Depending on the type of IC/BPS, the patients were divided into 2 groups: group I included 36 patients with classic type of disease; group II comprised 32 patients with non-ulcer type of IC/BPS. No significant differences were revealed between the groups. In 13.9% of patients from group I, the onset of clinical manifestations of the disease was observed at the age of less than 40 years; in group II, 28.1% of the examined mentioned appearance of the disease symptoms at this age. The levels of IL-1 $\beta$  in the patients from group I was 2.4 times higher than in controls ( $p < 0.05$ ). IL-6, IL-8 and TNF $\alpha$  concentrations exceeded control values by 2.0 ( $p < 0.05$ ), 2.5 ( $p < 0.05$ ) and 2.0 times ( $p < 0.05$ ), respectively. In the patients from group II, the content of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF $\alpha$  was 2.4 ( $p < 0.05$ ), 2.0 ( $p < 0.05$ ), 2.0 ( $p < 0.05$ ) and 1.9 ( $p < 0.05$ ) times higher than in the control group, respectively. There were no significant differences between groups I and II, in IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF $\alpha$  levels, except of IL-8 in women of group I that was 20.3% higher than in group II. The urinary NGF level in the patients with IC/BPS exceeded the control level 1.6 times ( $p < 0.05$ ) for group I, and 1.5 times ( $p < 0.05$ ) for group II. The number of mast cells in the patients of group I was significantly higher than in controls and in group II, i.e., 1.6 ( $p < 0.05$ ) and 1.4 times ( $p < 0.05$ ), respectively. In most cases, a direct weak correlation was revealed between the indices. Only in group I, a moderate correlation ( $r = + 0.508$ ) could be detected between IL-1 $\beta$  and mast cells. Determination of cytokine levels allows to detect activation of inflammatory cells in bladder tissue and provides an opportunity for developing diagnostic strategies. Increased numbers of mast cells may indicate the importance of these cells in the disease progression, whereas elevated levels of NGF in urine suggests that IC/BPS may be caused by chronic inflammation.

*Keywords:* interstitial cystitis, bladder pain syndrome, cytokines, mast cells, nerve growth factor, urine, biopsy, inflammation

### Введение

Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) – хроническое воспалительное заболевание мочевого пузыря неизвестной этиологии. Заболевание часто встречается у женщин, доля которых составляет 80-90% [1, 3, 4, 9]. Было предложено несколько гипотез об этиологии и патогенезе ИЦ/СБМП. Согласно одной из гипотез, хроническое воспаление и иммунная система, вероятно, играют важную роль в его развитии [8, 13]. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что ИЦ/СБМП имеет аутоиммунный компонент из-за повышенной распространенности некоторых аутоиммунных состояний у пациентов. Гистология мочевого пузыря, показывающая инфильтраты тучных клеток, эозинофильных лейкоцитов и Т-лимфоцитов, позволяет предположить, что за-

болевание опосредовано иммунной системой [9, 15].

Интерстициальный цистит рассматривается как гетерогенный синдром с двумя различными формами: неязвенная и классическая форма интерстициального цистита с поражениями Гуннера (тип 3С по классификации ESSIC). Исследования с использованием массивов экспрессии генов для ИЦ/СБМП с поражениями Гуннера выявили характерные иммунные реакции и аномалии уротелия [19, 21]. У пациентов с ИЦ/СБМП в моче и сыворотке крови наблюдались повышенные уровни различных провоспалительных цитокинов [11], а в образцах тканей – повышенная иммунная активность клеток и аберрации [17].

Вместе с тем продолжается изучение клеточных механизмов воспаления и процессов, которые повреждают ткани и приводят к фиброзу [2]. Выявление и характеристика прогностического

биомаркера мочи или сыворотки для диагностики ИЦ/СБМП было бы большим достижением. Однако гетерогенность синдрома делает это маловероятным, поскольку один биомаркер не может охватить весь спектр.

В настоящее время проводятся исследования по изучению роли различных компонентов клеточного инфильтрата, который пока еще недостаточно охарактеризован. Например, исследования показывают, что Т- и В-клетки связаны с различными клиническими признаками ИЦ и существуют различия в популяциях лимфоцитов при классическом и неязвенном ИЦ/СБМП. Особый интерес посвящен тучной клетке, которая, как предполагается, является основным участником в этом заболевании, включая диагностику, развитие симптомов и связь с фиброзом детрузора. Тучные клетки могут быть активированы различными агентами, что приводит к высвобождению ряда различных медиаторов воспаления. Как эти дифференциальные ответы тучных клеток контролируются, все еще не установлено [5]. В экспериментальных исследованиях показано, что выработку активности выживания аутокринных тучных клеток повышает фактор роста нервов (NGF), выживаемость которого зависит от плотности клеток [7].

Полагают, что при ИЦ/СБМП существует сложная природа передачи сигналов цитокинов: несколько цитокинов могут иметь перекрывающиеся функции и биологические эффекты, и один и тот же цитокин может вызывать множественные нисходящие ответы [14]. Цитокины являются потенциальными кандидатами на аутокринные факторы выживания. В эксперименте в тучных клетках NGF вызывал увеличение количества РНК-мессенджеров для интерлейкина (IL) IL-3, IL-4, IL-10, фактора некроза опухолей-альфа (TNF $\alpha$ ) [16].

Таким образом, профили цитокинов у пациентов с ИЦ/СБМП могут быть использованы для идентификации типов клеток, участвующих в патогенезе заболевания. Изучение причины и следствия различных клеточных реакций стенки мочевого пузыря необходимо для того, чтобы показать природу различных фенотипов ИЦ/СБМП, особенно это относится к типу болезни Гуннера со всеми его характерными признаками.

**Цель данного исследования** заключалась в изучении особенностей взаимоотношений цитокинов, тучных клеток и NGF у пациентов с ИЦ/СБМП.

## Материалы и методы

При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации

Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» [23]. У принявших участие в исследовании получено информированное согласие.

В исследовании приняли участие 68 женщин с клинически диагностированным ИЦ/СБМП. Диагноз ИЦ/СБМП поставлен с учетом критериев NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) [12]. Критериями включения в исследование были: классический и неязвенный типы ИЦ/СБМП, отсутствие сахарного диабета, артрита, системной красной волчанки. Критериями исключения были: наличие нейрогенного поражения, инфекции мочевыводящих путей. В группе контроля обследованные не имели в анамнезе ИЦ/СБМП и болезни нижних мочевых путей.

Пациенты были в возрасте от 21 до 67 лет, средний возраст  $54,2 \pm 12,4$  лет. В группу контроля вошли 20 женщин, возраст которых колебался в интервале 17-53 лет, средний возраст составил  $35,3 \pm 9,7$  лет.

Для определения концентрации интерлейкинов – IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в моче утреннюю, первую порцию мочи собирали в стерильную пластиковую посуду с крышкой. Для измерения использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) реактивами фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Тучные клетки идентифицированы в биоптатах слизистой оболочке мочевого пузыря, взятых в процессе цистоскопии. Цистоскопия с биопсией мочевого пузыря выполнена эндоскопами фирмы Olympus (Япония) с оптикой 30 и 70 градусов. В качестве местной анестезии и для снижения риска инфекционно-воспалительных осложнений трансуретрально был введен гель, в состав которого входили лидокаин и хлоргексидин, внутримышечно с гемостатической целью введен раствор этамзилат натрия 250 мг. Биоптаты помещали в 10% раствор буферизованного формалина, после заливки парафином и получения парафиновых белков. С помощью микротомы готовили срезы толщиной 4 мкм, после чего, для оценки тучных клеток, образцы окрашивали толуидиновым синим. Для просмотра микропрепаратов использовали световой микроскоп Olympus Vx 50 и систему камер Olympus PM10SP. Каждое поперечное сечение было разделено на 10 участков, в каждом из которых подсчитывали тучные клетки с помощью следующей шкалы: 0 – нет тучных клеток; 1 – менее 20 тучных клеток; 2 – 20-45 тучных клеток; 3 – более 45 тучных клеток. Баллы всех 10 срезов складывали, делили на 30 (максимально возможный балл) и умножали на 100. Подсчет тучных клеток прово-

дили при оптическом увеличении 200 [6]. Фактор роста нервов (NGF) определяли в моче. Образцы мочи центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 мин при 4 °С, после чего супернатант отливали в пробирки Эппендорфа и хранили при -80 °С. Определение проводили методом ИФА с помощью набора NGF Emax® на аппарате Medispec 6000M (Израиль).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программного обеспечения Statistica в Microsoft Excel release 6 (StatSoft, США). Показатели были выражены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (SD), а также в виде чисел и процентов. Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Статистические оценки считались значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

В зависимости от типа ИЦ/СБМП пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 36 пациентов с классическим типом заболевания (тип 3 C); II группа – 32 пациента с неязвенным типом ИЦ/СБМП. Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, существенных различий между группами не отмечалось. В обеих группах у женщин превалировал возраст пременопау-

зы и менопаузы. Вместе с тем у 13,9% пациентов I группы появление клинических проявлений заболевания наблюдалось в возрасте младше 40 лет, тогда как во II группе на появление симптомов заболевания в этом возрасте указали 28,1% обследованных.

Результаты определения цитокинов, NGF в моче и тучных клеток в биоптатах мочевого пузыря представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным, концентрация исследованных цитокинов в моче у пациенток обеих групп статистически значимо превышала контрольные величины. У пациенток с Гуннеровскими поражениями (I группа) уровень IL-1 $\beta$  в сравнении с показателем группы контроля был выше в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), уровни IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  превышали контрольный в 2,0 ( $p < 0,05$ ), в 2,5 ( $p < 0,05$ ) и в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. У пациенток без Гуннеровских поражений (II группа) содержание IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  было в 2,4 ( $p < 0,05$ ), в 2,0 ( $p < 0,05$ ), в 2,0 ( $p < 0,05$ ) и в 1,9 ( $p < 0,05$ ) раза выше, чем в группе контроля, соответственно. По данным сравнительного анализа, между I и II группами существенные различия в уровне IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  практически отсутствовали, лишь концентрация IL-8 у женщин I группы была на 20,3% выше, чем во II группе. Уровень NGF в моче у

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS OF RESEARCH GROUP

Показатель Index	I группа Group I (n = 36)	II группа Group II (n = 32)	p
Средний возраст, лет Average age, years	52,90±4,02	48,10±5,11	0,068
Возраст 17-44 лет, n/% Age 17-44 years old, n/%	17/47,2	12/37,5	0,057
45-67 лет, n/% Age 45-67 years old, n/%	19/52,8	20/62,5	0,063
Возраст начала заболевания, лет Age at the onset of disease, years			
≤ 40	5/13,9	9/28,1	0,050
41-60	14/38,9	11/34,4	0,077
≥ 61	17/47,2	12/37,5	0,055
Частота мочеиспускания в день, n/% Urination frequency per day, n/%			
7-10	7/19,4	8/25,0	0,053
11-18	23/63,9	17/53,1	0,056
≥ 19	6/16,7	7/21,9	0,051
Максимальный объем мочевого пузыря, мл Maximum volume of the bladder, ml			
≤ 350	4/11,1	4/12,5	0,070
351-450	24/66,7	21/65,6	0,077
> 450	8/22,2	7/21,9	0,081

**ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ, NGF В МОЧЕ И ЧИСЛО ТУЧНЫХ КЛЕТОК В БИОПТАТАХ**

TABLE 2. LEVEL OF CYTOKINES, NGF IN THE URINE AND THE NUMBER OF MAST CELLS IN BIOPSIES

Показатель Index	I группа Group I (n = 36)	II группа Group II (n = 32)	Контрольная группа Control group (n = 20)
<b>IL-1<math>\beta</math></b> , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	88,6 $\pm$ 5,10*	90,2 $\pm$ 3,56*	36,90 $\pm$ 1,34
<b>IL-6</b> , пг/мл IL-6, pg/ml	78,3 $\pm$ 3,18*	77,7 $\pm$ 3,65*	38,70 $\pm$ 1,62
<b>IL-8</b> , пг/мл IL-8, pg/ml	3,84 $\pm$ 1,04*	3,06 $\pm$ 0,93*	1,55 $\pm$ 0,41
<b>TNF<math>\alpha</math></b> , пг/мл TNF $\alpha$ , pg/ml	79,10 $\pm$ 3,34*	76,40 $\pm$ 4,02*	39,40 $\pm$ 4,17
<b>NGF</b> , нг/мл NGF, ng/ml	139,90 $\pm$ 28,39*	130,90 $\pm$ 20,11*	87,70 $\pm$ 12,98
<b>Тучные клетки</b> Mast cells	122,10 $\pm$ 23,17*,**	87,6 $\pm$ 16,2	78,00 $\pm$ 6,12

Примечание. \* – статистическая значимость различий с контрольной группой; \*\* – статистическая значимость различий между I и II группами ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, statistical significance of differences with control group; \*\*, statistical significance of differences between groups I and II ( $p < 0.05$ ).

**ТАБЛИЦА 3. КОЭФФИЦИЕНТ КОРРЕЛЯЦИИ (r) МЕЖДУ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ, ТУЧНЫМИ КЛЕТКАМИ И NGF В ОБРАЗЦАХ МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДОВАННЫХ ГРУПП**

TABLE 3. CORRELATION COEFFICIENT (r) BETWEEN PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES, MAST CELLS AND NGF IN URINE SAMPLES IN PATIENTS OF THE STUDIED GROUPS

Пары корреляции Correlation pairs	I группа Group I (n = 36)	II группа Group II (n = 32)	Контрольная группа Control group (n = 20)
<b>IL-1<math>\beta</math> – тучные клетки</b> IL-1 $\beta$ – mast cells	+0,508	+0,313	+0,024
<b>IL-6 – тучные клетки</b> IL-6 – mast cells	+0,362	+0,317	+0,118
<b>IL-8 – тучные клетки</b> IL-8 – mast cells	+0,275	+0,210	-0,221
<b>TNF<math>\alpha</math> – тучные клетки</b> TNF $\alpha$ – mast cells	+0,314	+0,292	+0,101
<b>IL-1<math>\beta</math> – NGF</b>	+0,307	+0,266	-0,122
<b>IL-6 – NGF</b>	+0,311	+0,401	-0,107
<b>IL-8 – NGF</b>	+0,277	+0,158	-0,116
<b>TNF<math>\alpha</math> – NGF</b>	-0,108	-0,200	+0,144
<b>NGF – тучные клетки</b> NGF – mast cells	+0,180	+0,178	-0,013

женщин с ИЦ/СБМП превышал контрольный уровень в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в I группе и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) – во II группе. Число тучных клеток у пациенток I группы было значительно выше, чем в группе контроля и во II группе – в 1,6 ( $p < 0,05$ ) и в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Исходя из того, что цитокины и тучные клетки участвуют в регуляции иммунитета, а также то, что они связаны с NGF, мы проанализировали взаимосвязь между этими показателями в группах исследования (табл. 3). Как следует из таблицы 3, между показателями отмечалась, в основном, прямая слабая корреляционная связь, лишь в I группе между IL-1 $\beta$  и тучными клетками выявлялась средняя корреляционная связь ( $r = +0,508$ ). Очень слабая взаимосвязь наблюдалась между IL-8 и тучными клетками, IL-8- NGF, TNF $\alpha$  – NGF и NGF – тучные клетки у пациенток с классическим ИЦ/СБМП. Во II группе исследования очень слабая корреляция отмечалась между IL8 и тучными клетками, TNF $\alpha$  и тучными клетками, IL-1 $\beta$  и NGF, а также между IL-8 – NGF, TNF $\alpha$  – NGF, NGF и тучные клетки.

## Обсуждение

Считается, что пациенты с поражением Гуннера клинически и патологически отличаются от пациентов с синдромом болевого синдрома без поражения Гуннера. Распространенность поражения Гуннера составляет 5-57% [22]. Данным показателям соответствуют результаты нашего исследования: пациентки с Гуннеровскими поражениями составили 52,9%. В группе с этой патологией начало заболевания чаще отмечалось в пожилом возрасте, что по сравнению с группой пациентов без Гуннеровских поражений было на 20,6% чаще.

Согласно полученным нами данным, у пациенток с Гуннеровскими поражениями и без них, экспрессия провоспалительных цитокинов была статистически значимо увеличена по сравнению с контрольной группой. Различие между группами отмечалось лишь в отношении концентрации IL-8, концентрация которого была выше у пациенток с язвенным типом ИЦ/СБМП. Наши результаты согласуются с данными литературы, в которых сообщается, что уровни IL-8 в моче (CXCL-8) были способны различать язвенный и неязвенный ИЦ/СБМП [5, 20]. Используя мультиплексные анализы на основе антител, авторы сообщили, что уровень CXCL-8 повышается вместе с другими показателями семейства хемокинов CXС, а именно CXCL-1 и CXCL-10, в моче пациентов с язвенной ИЦ/СБМП [20]. По данным проведенного нами исследования, уровень IL-8 в моче положительно коррелировал с количеством тучных клеток и уровнем NFG в обеих группах.

О положительной связи между количеством IL-8 в моче и количеством тучных клеток мочевого пузыря у пациентов с ИЦ/СБМП также сообщили D.R. Erickson и соавт. [10].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов в образцах мочи как у пациентов с Гуннеровским ИЦ/СБМП, так и у пациентов с неязвенным ИЦ/СБМП свидетельствовал о воспалении, при котором также выделялись IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6. При этом значительное воспаление было индуцировано у пациентов с Гуннеровскими поражениями ИЦ/СБМП по сравнению с пациентами с неязвенным ИЦ/СБМП, поскольку число тучных клеток было значительно увеличено у пациентов с Гуннеровскими поражениями, в отличие от пациентов с неязвенным ИЦ/СБМП и с контрольной группой.

Заметим, что уровень IL-6 в образцах мочи положительно коррелировал как с тучными клетками, так и с NGF, причем у пациентов с Гуннеровскими поражениями значение коэффициента корреляции ( $r = +0,362$  и  $r = +0,311$  соответственно) было выше, чем коэффициенты корреляции других провоспалительных цитокинов с тучными клетками и NGF. Мы связываем это не только с выработкой IL-6 клетками иммунной системы и клетками, которые выполняют иммунную функцию, но и с его влиянием на дифференцировку нервных клеток [18].

На данный момент результаты по плотности тучных клеток у пациенток с ИЦ/СБМП являются спорными, и поэтому считается необходимым проведение дальнейших исследований. Наши исследования показали статистически значимо повышенное число тучных клеток в стенке мочевого пузыря у пациенток с Гуннеровскими поражениями по сравнению с показателями группы с неязвенным ИЦ/СБМП и группой контроля. Установлено, что тучные клетки – это часть иммунной системы, и находятся они в соединительной ткани. Также тучные клетки были найдены в органах и тканях кровеносной и нервной систем. Они представляют собой гематопозитические клетки и потенциальные источники широкого разнообразия биологически активных секретиремых продуктов, включая различные цитокины и факторы роста [22]. Можно предположить, что активация тучных клеток происходит в результате повреждения эпителия мочевого пузыря вредными химическими веществами в моче, которые обнаруживаются Т-лимфоцитами и сигналы передаются и активируют тучные клетки, являющиеся участниками в воспалительном процессе, и выделяющие цитокины. Этот опосредованный тучными клетками воспалительный процесс стимулирует ноцицептивные афферентные нервы С-волокна, вызывая боль в мочевом пузыре [17].

Уровень NGF в образцах мочи у пациентов с ИЦ/СБМП были значительно выше, чем у обследованных группы контроля ( $p < 0,05$ ). Повышенное содержание NGF свидетельствовало о вовлечении воспаления в патогенез заболевания. Установлено, что NGF играет значительную роль в выживаемости нейронов, его содержание повышается на воспалительных участках одновременно с ростом числа тучных клеток. Он оказывает воздействие на дифференцировку и выделение медиаторов, в основном клетками воспаления и поэтому расценивается как модулятор воспаления и ремоделирования. NGF представляется как фактор дифференцировки тучных клеток, влияет на их выживаемость и функционирование. Показано, что все эффекты NGF иллюстрируют его роль в нейроиммунологических взаимоотношениях, и тучные клетки могут быть одной из наиболее важных популяций клеток, которые отвечают за это взаимодействие. NGF отвечает за увеличение числа именно тучных клеток, но не несет ответственности за пролиферацию и гипертрофию нервных клеток. Результаты исследований, представленных в литературе, позволяют полагать, что он является ведущим фактором выживаемости тучных клеток соединительной ткани и очень важной составляющей взаимоотношений между нервной, иммунной и эндокринной системами. По продукции TNF $\alpha$  тучные клетки, как самый мощный источник этого цитокина, практически

не имеет конкурентов [17, 22]. Следовательно, можно констатировать, что тучные клетки являются физиологическим фактором регуляции иммунного и нервного гомеостаза.

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают вероятность того, что ИЦ/СБМП имеет многофакторную этиологию, которая может действовать преимущественно через один или несколько путей, приводящих к типичному симптомокомплексу.

## Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  в моче могут быть связаны с патогенезом ИЦ/СБМП. Определение цитокинов – это удобный подход к мониторингу активации воспалительных клеток в ткани мочевого пузыря и создает возможность для разработки новых стратегий диагностики. Пациентки с Гуннеровским ИЦ/СБМП имели более высокое количество тучных клеток по сравнению с неязвенным типом заболевания и здоровой тканью. Увеличение количества тучных клеток может указывать на важность этих клеток в прогрессировании заболевания. Наличие повышенного уровня NGF в моче у пациенток с ИЦ/СБМП позволяет предположить, что это расстройство мочевого пузыря может быть вызвано хроническим воспалением.

## Список литературы / References

1. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Симптоматика и цистоскопическая картина у женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, 2017. Т. 24, № 4. С. 50-54. [Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Ignashov Yu.A. Symptoms and cystoscopic picture in women with painful bladder syndrome. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = Scientific Notes of the St. Petersburg State I. Pavlov Medical University*, 2017, Vol. 24, no. 4, pp. 50-54. (In Russ.)]
2. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Арефьева О.А., Пушкарь Д.Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря / интерстициальный цистит: факторы прогноза клинического течения заболевания // Вестник урологии, 2018. Т. 6, № 3. С. 26-35. [Zaytsev A.V., Sharov M.N., Arefyeva O.A., Pushkar D.Yu. Bladder pain syndrome / interstitial cystitis: prognosis factors for the clinical course of the disease. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology*, 2018, Vol. 6, no. 3, pp. 26-35. (In Russ.)]
3. Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Синдром Болезненного мочевого пузыря: исторические аспекты // Урологические ведомости, 2016. Т. 6, № 3. С. 5-10. [Ignashov Yu.A., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N. Bladder pain syndrome: historical aspects. *Urologicheskie vedomosti = Urological Statements*, 2016, Vol. 6, no. 3, pp. 5-10. (In Russ.)]
4. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости, 2017. Т. 7, № 2. С. 25-30. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Yu.A., Kuzmin I.V. Modern approaches to the diagnosis of painful bladder syndrome. *Urologicheskie vedomosti = Urological Statements*, 2017, Vol. 7, no. 2, pp. 25-30. (In Russ.)]
5. Argade S., Chermansky C., Tyagi P. Biomarkers for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Womens Health (Lond.)*, 2016, Vol. 12, no. 1, pp. 87-90.
6. Bayrak O., Seckiner I., Solakhan M., Karakok M., Erturhan S.M., Yagci F. Effects of intravesical dexpanthenol use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology*, 2012, Vol. 79, pp. 1023-1026.

7. Bullock E.D., Johnson E.M. Nerve growth factor induces the expression of certain cytokine genes and bcl-2 in mast cells. Potential role in survival promotion. *J. Biol. Chem.*, 1996, Vol. 271, no. 44, pp. 27500-27508.
8. Diniz S., Dinis P., Cruz F., Pinto R. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis: present and future treatment perspectives. *Minerva Urol. Nefrol.*, 2013, Vol. 65, no. 4, pp. 263-276.
9. Duh K., Funaro M.G., DeGouveia W., Bahlani S., Pappas D., Najjar S., Tabansky I., Moldwin R., Stern J.N.H. Crosstalk between the immune system and neural pathways in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Discov. Med.*, 2018, Vol. 25, no. 139, pp. 243-250.
10. Erickson D.R., Tomaszewski J.E., Kunselman A.R., Stetter C.M., Peters K.M., Rovner E.S., Demers L.M., Wheeler M.A. Urine markers do not predict biopsy findings or presence of bladder ulcers in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J. Urol.*, 2008, Vol. 179, no. 5, pp. 1850-1856.
11. Furuta A., Yamamoto T., Suzuki Y., Gotoh M., Egawa S., Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *Int. Urogynecol. J.*, 2018, Vol. 29, pp. 961-966.
12. Gillenwater J.Y., Wein A.J. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes and Kidney Diseases. Workshop on Interstitial Cystitis. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J. Urology*, 1988, Vol. 140, pp. 203-206.
13. Gonzalez E.J., Arms L., Vizzard M.A. The role(s) of cytokines/chemokines in urinary bladder inflammation and dysfunction. *Biomed Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 120525. doi: 10.1155/2014/120525.
14. Han L., Yang J., Wang X., Li D., Lv L., Li B. Th17 cells in autoimmune diseases. *Front. Med.*, 2015, Vol. 9, no. 1, pp. 10-19.
15. Keller J.J., Chen Y.K., Lin H.C. Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU Int.*, 2012, Vol. 110, no. 11, Pt C, pp. E903-E909.
16. Kritas S.K., Caraffa A., Antinolfi P., Saggini A., Pantalone A., Rosati M., Tei M., Speziali A., Saggini R., Pandolfi F., Cerulli G., Conti P. Nerve growth factor interactions with mast cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2014, Vol. 27, no. 1, pp. 15-19.
17. Maeda D., Akiyama Y., Morikawa T., Kunita A., Ota Y., Katoh H., Niimi A., Nomiya A., Ishikawa S., Goto A., Igawa Y., Fukayama M., Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, Iss. 11, pp. e0143316. doi: 10.1371/journal.pone.0143316.
18. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.*, 1998, Vol. 128, no. 2, pp. 127-137.
19. Proaño A., Garde G., Garrido G., Mazza O. ESSIC criteria for the diagnosis of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) and comparison with the NIDDK criteria. *Arch. Esp. Urol.*, 2013, Vol. 66, no. 2, pp. 206-214.
20. Tyagi P., Killinger K., Tyagi V., Nirmal J., Chancellor M., Peters K.M. Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2012, Vol. 187, no. 6, pp. 2243-2248.
21. van de Merwe J.P., Nordling J., Bouchelouche P., Bouchelouche K., Cervigni M., Daha L.K., Elneil S., Fall M., Hohlbrugger G., Irwin P., Mortensen S., van Ophoven A., Osborne J.L., Peekker R., Richter B., Riedl C., Sairanen J., Tinzl M., Wyndaele J.J. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur. Urol.*, 2008, Vol. 53, pp. 60-67.
22. Whitmore K.E., Fall M., Sengiku A., Tomoe H., Logadottir Y., Kim Y.H. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int. J. Urol.*, 2019, Vol. 26, Iss. S1, pp. 26-34.
23. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 2013, Vol. 310, no. 20, pp. 2191-2194.

---

**Автор:**

**Шолан Рашид Фархад оглы** — к.м.н., заведующий отделением «Почечные болезни и трансплантология», Республиканский лечебно-диагностический центр, г. Баку, Азербайджанская Республика

---

**Author:**

**Sholan Rashad Farhad Ogly**, PhD (Medicine), Head, Department of Kidney Diseases and Transplantology, Republican Medical Diagnostic Center, Baku, Republic of Azerbaijan

---

Поступила 08.04.2020  
Принята к печати 06.05.2020

---

Received 08.04.2020  
Accepted 06.05.2020