

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И УРОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ МОЧИ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ЦИСТИТЕ / СИНДРОМЕ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Шолан Р.Ф.

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

Резюме. Полагают, что интерстициальный цистит / синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) имеет аутоиммунный компонент из-за повышенной распространенности некоторых аутоиммунных состояний у пациентов. Исследования выявили нарушения цитокиновой сигнализации в культивируемых уротелиальных клетках мочевого пузыря. Однако сведения о концентрации цитокинов и биомаркеров гепарин-связывающего фактора роста (НВ-EGF) и эпидермального фактора роста (EGF) у пациентов с ИЦ/СБМП малочисленны. Цель исследования – определение концентрации цитокинов, НВ-EGF и EGF в моче и их взаимосвязи у пациентов с ИЦ/СБМП. Обследовано 68 женщин с ИЦ/СБМП и 20 женщин без этого заболевания (контрольная группа). Средний возраст женщин с ИЦ/СБМП составил $54,2 \pm 12,4$ лет, группы контроля – $35,3 \pm 9,7$ лет. Концентрацию интерлейкинов – IL-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- α (TNF α) в утренней моче определяли методом ИФА. Концентрацию НВ-EGF и EGF в моче измеряли методом ELISA. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программного обеспечения Statistica в Microsoft Excel. Зависимость между показателями рассчитывали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Рассчитан коэффициент баланса Th1- и Th2-цитокинов путем их соотношения. Показатель частоты мочеиспускания, симптомы мочеиспускания, включающие поллакиурию, никтурию и срочность, у пациенток с ИЦ/СБМП в сравнении с группой контроля были существенно выше ($p < 0,05-0,001$). У пациентов с ИЦ/СБМП уровень IL-1 β , IL-8, IL-6 и TNF α в среднем превышал контрольный в 2,4, 2,3 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$). Экскреция НВ-EGF и EGF с мочой превышала контрольную в 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно. Соотношение IL-1 β /IL-6 составило в среднем 1,16 в группе пациентов с ИЦ/СБМП и 0,95 в группе контроля, а соотношение TNF α /IL-6 – 1,0 соответственно. Выявлена положительная корреляция уровня IL-1 β с IL-6, TNF α ($p < 0,05$), НВ-EGF и EGF и отрицательная – с IL-8 ($p < 0,01$). У женщин с ИЦ/СБМП отмечалась слабая разнонаправленная корреляционная связь между IL-6 и другими цитокинами, а также с показателями НВ-EGF и EGF. Уровень IL-8 в обеих группах слабо коррелировал с другими показателями. Количество TNF α слабо коррелировало с НВ-EGF и EGF при ИЦ/СБМП. Исходя из полученных результатов, можно констатировать, что при ИЦ/СБМП значительно увеличена экскреция провоспалительных цитокинов, нарушен баланс Th1/Th2-цитокинов, содержания факторов роста. Экспрессия цитокинов в комбинации с факторами роста (НВ-EGF и EGF) может быть использована для объяснения патофизиологии клинических особенностей ИЦ/СБМП. Результаты анализа цитокинового профиля могут быть использованы для дифференциальной диагностики ИЦ/СБМП и других нарушений мочевого пузыря.

Ключевые слова: интерстициальный цистит / синдром болезненного мочевого пузыря, цитокины, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, моча, корреляция

Адрес для переписки:

*Шолан Рашад Фархад оглы
Республиканский лечебно-диагностический центр
AZ1122, Азербайджанская Республика, г. Баку,
Тбилисский пр., 147.
E-mail: ittihaz@yahoo.com*

Address for correspondence:

*Sholan Rashad Farhad ogly
Republican Medical Diagnostic Center
AZ1122, Republic of Azerbaijan, Baku, Tbilisi ave., 147.
E-mail: ittihaz@yahoo.com*

Образец цитирования:

*Р.Ф. Шолан «Изменение цитокинов и уротелиальных факторов мочи при интерстициальном цистите / синдроме болезненного мочевого пузыря» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 77-84.
doi: 10.46235/1028-7221-472-CIC*

© Шолан Р.Ф., 2021

For citation:

*R.F. Sholan “Changes in cytokines and urothelial factors of urine in interstitial cystitis/painful bladder syndrome”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 77-84.
doi: 10.46235/1028-7221-472-CIC*

DOI: 10.46235/1028-7221-472-CIC

CHANGES IN CYTOKINES AND UROTHELIAL FACTORS OF URINE IN INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME

Sholan R.F.

Republican Medical Diagnostic Center, Baku, Republic of Azerbaijan

Abstract. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is thought to have an autoimmune component due to increased prevalence of certain autoimmune conditions in the patients. Recent studies have revealed abnormalities in cytokine signaling in cultured urothelial cells of the urinary bladder. However, there is only scarce information on concentration of cytokines and some biomarkers, e.g., heparin-binding growth factor (HB-EGF) and epidermal growth factor (EGF), in the patients with IC/BPS. The purpose of present study was to determine concentrations of cytokines, HB-EGF and EGF in urine and their interrelations in patients with IC/BPS. 68 women with IC/BPS and 20 women without this disease (control group) were examined. The average age of women with IC/BPS was 54.2 ± 12.4 years, the control group was 35.3 ± 9.7 years. The morning urine samples were tested for interleukin contents (IL-1 β , IL-6, IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF α), as well as HB-EGF and EGF concentrations measured by ELISA technique. Statistical analysis of the obtained results was performed using Statistica software in Microsoft Excel.

A relationship between the indexes was calculated with Pearson correlation quotient. The ratios for Th1/Th2 cytokines were calculated. Urination frequency, clinical symptoms including pollakiuria, nocturia and its urgency, were significantly more often in patients with IC/BPS compared to the control group ($p < 0.05-0.001$). In patients with IC/BPS, the average levels of IL-1 β , IL-8, IL-6 and TNF α exhibited, respectively, 2.4-, 2.3- and 2.0-fold increase over control values ($p < 0.05$). The HB-EGF and EGF excretion in the urine was 2.3 times ($p < 0.05$) over control levels. The IL-1 β /IL-6 ratio averaged 1.16 in the group of patients with IC/BPS versus 0.95 in the control group, and the TNF α /IL-6 ratio was 1.0, respectively. There was a positive correlation between the levels of IL-1 β and IL-6, TNF α ($p < 0.05$), HB-EGF and EGF, and a negative correlation with IL-8 ($p < 0.01$). In women with IC/BPS, there was a weak multidirectional correlation between IL-6 and other cytokines, as well as with HB-EGF and EGF contents. IL-8 levels in both groups showed weak correlation with other indexes. The TNF α amount weakly correlated with HB-EGF and EGF in IC/BPS. Based on the results obtained, one may state that, in IC/BPS, the excretion of pro-inflammatory cytokines was significantly increased, the balance of Th1/Th2 cytokines and contents of growth factors are disturbed. Expression of cytokines in combination with growth factors (HB-EGF and EGF) can be used to explain the pathophysiology of the clinical features in IC/BPS. Analysis of cytokine profiles may be used for differential diagnosis of IC/BPS and other disorders of urinary bladder.

Keywords: interstitial cystitis/bladder pain syndrome, cytokines, heparin-binding epidermal growth factor, epidermal growth factor, urine, correlation

Введение

Интерстициальный цистит / синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП), как известно, хроническое тяжелое изнурительное заболевание, характеризующееся частым мочеиспусканием и позывами, а также сильной надлобковой болью, болью в наружных половых органах и/или в области таза [2, 3, 4, 11, 15]. По данным эпидемиологического анализа, распространенность заболевания колеблется от 52 до 500 на 100 000 женщин и от 8 до 41 на 100 000 мужчин, причем отмечается рост заболеваемости во всем мире и недостаточная диагностика среди населения [7].

Полагают, что ИЦ/СБМП имеет аутоиммунный компонент из-за повышенной распростра-

ненности некоторых аутоиммунных состояний у пациентов [8]. В литературе представлены данные о связи CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, В-лимфоцитов, плазматических клеток, а также IgA, IgG и IgM с эпителиальной поверхностью мочевого пузыря у пациентов с ИЦ/СБМП [1, 17]. Исследования выявили нарушения цитокиновой сигнализации в культивируемых уротелиальных клетках мочевого пузыря [17, 19]. По мнению ряда исследователей, повышенный профиль IL-1 β , IL-6, TNF α и IL-8 у пациентов с этой патологией может иметь прогностическую роль [6, 14].

Исследования, изучающие экспрессию цитокинов с использованием циклофосфамидной модели цистита, выявили повышенные уровни IL-6, IL-1 и IL-4 в моче и мочевом пузыре [18]. Выска-

зано предположение, что повышенные уровни цитокинов указывают на тяжесть воспаления или коррелируют с оценкой боли и никтурией, а также полагают, что мочевого пузыря является основным источником IL-6 в моче, поскольку он не обнаруживается в мочеточнике [10].

Предполагается, что ИЦ/СБМП включает изменения в стенке мочевого пузыря [5]. Важным фактором для пролиферации эпителиальных клеток являются уровни гепарин-связывающего фактора роста (НВ-EGF) и эпидермального фактора роста (EGF), которые присутствуют в моче здорового человека, которые в последнее время находятся в центре внимания большинства исследований [12, 13]. Кроме того, воспалительные белки в моче играют важную роль в патогенезе ИЦ/СБМП.

Однако сведения о концентрации цитокинов и биомаркеров НВ-EGF и EGF у пациентов с ИЦ/СБМП малочисленны.

Целью настоящего исследования явилось определение концентрации цитокинов, гепарин-связывающего фактора роста (НВ-EGF) и эпидермального фактора роста (EGF) в моче и их взаимосвязи у пациентов с ИЦ/СБМП.

Материалы и методы

В исследование отобраны 88 женщин, из которых 68 женщин были с диагностированным ИЦ/СБМП, 20 женщин не имели этого заболевания (контрольная группа). Диагноз ИЦ/СБМП установлен с учетом критериев Национального института диабета, желудочно-кишечных и почечных заболеваний (NIDDK – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) [9]. Настоящее исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией [20]. Все участники дали письменное информированное согласие.

Возраст женщин с ИЦ/СБМП находился в диапазоне от 21 до 67 лет, что в среднем составило $54,2 \pm 12,4$ лет. Возраст женщин группы контроля колебался в интервале 17-53 лет, средний возраст составил $35,3 \pm 9,7$ лет.

В исследование были включены пациенты с классическим и неязвенным типом ИЦ/СБМП, без сахарного диабета, артрита, системной красной волчанки; исключены из исследования пациенты с нейрогенным поражением мочевого пузыря и инфекциями мочевыводящих путей. Женщины, включенные в группу контроля, не имели в анамнезе ИЦ/СБМП и болезни нижних мочевых путей. У всех пациентов были собраны данные анамнеза.

Образцом для анализа служила утренняя моча, которую собирали в стерильную пластиковую посуду и плотно закрывали. Для определения концентрации интерлейкинов – IL-1 β ,

IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- α (TNF α) использованы соответствующие тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), основанные на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию НВ-EGF и EGF в моче измеряли с помощью тест-наборов Human НВ-EGF ELISA (Германия) и Human EGF R Quantikine ELISA Kit (Германия) соответственно.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программного обеспечения Statistica в Microsoft Excel release 6 (StatSoft, США). Определялись среднее значение, стандартное отклонение. Зависимость между показателями рассчитывали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Рассчитан коэффициент баланса Th1- и Th2-цитокинов путем их соотношения [1]. Статистические оценки считались значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики пациентов с ИЦ/СБМП и группы контроля представлены в таблице 1. Показатель частоты мочеиспускания, симптомы мочеиспускания, включающие поллакиурию, никтурию и срочность, у пациенток с ИЦ/СБМП в сравнении с группой контроля были существенно выше ($p < 0,05-0,001$). Исследование показало, что группа пациентов с ИЦ/СБМП имела меньший средний объем мочеиспускания ($p < 0,01$) и среднюю емкость мочевого пузыря ($p < 0,05$).

Результаты биохимического анализа мочи показали, что у пациентов с ИЦ/СБМП концентрация всех цитокинов была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Уровень IL-1 β , IL-8, IL-6 и TNF α в среднем превышал контрольный в 2,4, 2,3 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$). Экскреция НВ-EGF и EGF с мочой также была выше, чем в контрольной группе в 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно. Соотношение IL-1 β /IL-6 составило в среднем 1,16 в группе пациентов с ИЦ/СБМП и 0,95 в группе контроля, а соотношение TNF α /IL-6 – 1,0 соответственно.

Проведенный корреляционный анализ у пациентов с ИЦ/СБМП выявил положительную корреляцию уровня IL-1 β с IL-6, TNF α ($p < 0,05$), НВ-EGF и EGF и отрицательную – с IL-8 ($p < 0,01$) (табл. 3). В группе контроля показатель экскреции IL-1 β также положительно коррелировал с IL-6 ($p < 0,05$), TNF α и НВ-EGF. Однако у женщин контрольной группы IL-1 β положительно коррелировал с IL-8 и отрицательно – с EGF ($p < 0,01$). У женщин с ИЦ/СБМП отмечалась слабая разнонаправленная корреляционная связь между IL-6 и другими цитокинами, а так-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ИЦ/СБМП И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH IC/BPS AND CONTROL GROUP

Показатель Index	Пациенты с ИЦ/СБМП Patients with IC/BPS (n = 68)	Контрольная группа Control group (n = 20)
Продолжительность симптомов, лет Symptom duration, years	3,9±1,9 (2-6)	—
Частота мочеиспускания в день, n/% Urination frequency per day		
7-10	15/22,1*	2/10,0
11-18	40/58,8	—
≥19	13/19,1	—
Симптомы мочеиспускания, n/% Urinary symptoms, n/%		
Поллакиурия Frequency	65/95,6*	3/15,0
Никтурия Nocturia	60/88,2	—
Срочность Urgency	57/83,8	—
Средний объем мочеиспускания, мл Average voiding volume, ml	109,1±28,8 (84-170)*	246,9±16,4 (120-340)
Средняя емкость мочевого пузыря, мл Average bladder capacity, ml	294,5±67,9 (100-480)*	604,4±58,8 (450-800)

Примечание. * – статистическая значимость различий с контрольной группой (p < 0,05-0,001).

Note. *, statistical significance of differences with control group (p < 0.05-0.001).

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ, ГЕПАРИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В МОЧЕ

TABLE 2. LEVEL OF CYTOKINES, HEPARIN-BINDING EPIDERMAL GROWTH FACTOR AND EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN URINE IN THE STUDY GROUPS

Показатель Index	Пациенты с ИЦ/СБМП Patients with IC/BPS (n = 68)	Контрольная группа Control group (n = 20)
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	90,30±4,14* (80,1-97,7)	36,90±1,34 (18,8-43,1)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	78,00±5,35* (69,2-88,5)	38,70±1,62 (33,2-39,6)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	3,57±1,48* (1,80-6,00)	1,55±0,41 (0,0-4,0)
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	77,80±4,51* (64,3-82,5)	39,40±4,17 (26,4-43,5)
HB-EGF, нг/мл HB-EGF, ng/ml	48,60±31,23* (19,80-211,90)	21,17±7,77 (4,0-54,8)
EGF, нг/мл EGF, ng/ml	20,38±10,00 (2,80-60,70)	6,07±2,84 (9,60-17,70)

Примечание. * – статистическая значимость различий с контрольной группой (p < 0,05-0,01).

Note. *, statistical significance of differences with control group (p < 0.05-0.01).

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПИРСОНА УРОВНЕЙ ЭКСКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ, HB-EGF И EGF У ПАЦИЕНТОВ ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 3. PEARSON CORRELATION ANALYSIS OF CYTOKINE, HB-EGF AND EGF EXCRETION LEVELS IN STUDY GROUP PATIENTS

Показатели Indexes		Группа пациентов с ИЦ/СБМП Group of patients with IC/BPS r	Контрольная группа Control group, r
IL-1 β	IL-6	+0,063 p = 0,832	+0,351* p = 0,022
	IL-8	-0,643** p = 0,003	+0,078 p = 0,601
	TNF α	+0,286* p = 0,048	+0,083 p = 0,315
	HB-EGF	+0,032 p = 0,711	+0,050 p = 0,787
	EGF	+0,101 p = 0,477	-0,665** p = 0,002
IL-6	IL-8	-0,015 p = 0,882	+0,220 p = 0,113
	TNF α	-0,201 p = 0,139	+0,367* p = 0,011
	HB-EGF	+0,038 p = 0,842	+0,052 p = 0,723
	EGF	+0,217 p = 0,114	-0,349* p = 0,029
IL-8	TNF α	-0,139 p = 0,370	+0,147 p = 0,348
	HB-EGF	-0,149 p = 0,284	+0,072 p = 0,618
	EGF	+0,073 p = 0,601	-0,135 p = 0,116
TNF α	HB-EGF	-0,069 p = 0,658	-0,274 p = 0,063
	EGF	+0,005 p = 0,958	-0,604** p = 0,002
HB-EGF	EGF	-0,170 p = 0,245	+0,373* p = 0,024

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Note. The statistical significance of the differences: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

же с показателями HB-EGF и EGF. Напротив, в контрольной группе уровень IL-6 прямо и значимо коррелировал с TNF α ($p < 0,05$) и значимой обратной связью с EGF ($p < 0,05$). Уровень IL-8 в обеих группах слабо коррелировал с другими показателями. Количество TNF α слабо коррелировало с HB-EGF и EGF при ИЦ/СБМП, а в контрольной группе отмечалась обратная умеренная значимая связь с EGF ($p < 0,01$). Определение корреляционной связи между HB-EGF и EGF показало наличие слабой обратной связи в

группе с ИЦ/СБМП и средней прямой значимой связи в контрольной группе ($p < 0,05$).

Обсуждение

Собранные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что патофизиология ИЦ/СБМП может включать хроническое воспаление, повышенный апоптоз, уротелиальную дисфункцию.

Образцы мочи, полученные у пациентов с ИЦ/СБМП, показали значительное повышение экскреции IL-1 β , IL-8, IL-6 и TNF α , что сопо-

ставимо с данными других исследователей [17, 18]. Следует отметить, что увеличенное содержание этих цитокинов может играть важную роль в воспалительном процессе, а также указывать на наличие при ИЦ/СБМП нескольких воспалительных процессов, которые ответственны за клинические симптомы и признаки. Возможно, что повышение этих провоспалительных цитокинов связано с наличием воспалительного процесса.

IL-1 β является важным медиатором воспалительной реакции и участвует в различных клеточных действиях, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [17].

Ряд авторов считает, что повышенный уровень IL-6 и IL-8 в моче может указывать на адаптивный иммунный ответ после перенесенных ранее инфекций мочевого пузыря [8, 18]. Сообщается, что TNF α оказывает влияние на функционирование эндотелия [6, 8]. TNF α — это плейотропная молекула, играющая центральную роль в воспалении, апоптозе и развитии иммунной системы [11, 14]. Точнее, основная роль TNF α заключается в регуляции иммунных клеток, и он также может вызывать апоптотическую гибель клеток посредством активации факторов транскрипции. Не исключено, что повышенная концентрация этого цитокина может усугублять повреждение тканей при ИЦ/СБМП. Сообщается, что IL-1 β и TNF α увеличивают проницаемость эндотелиального монослоя [14]. По мнению исследователей [11, 14], TNF α способствует апоптозу посредством связывания с TNF-рецептором 1, что приводит к множеству эффектов, от воспаления до апоптоза.

Взаимодействия цитокинов могут активировать сигнальные пути, которые индуцируют транскрипцию и высвобождение других провоспалительных медиаторов и другие цитокины из периферических нейронов или глиальных клеток. Сообщается, что культивируемые клетки гладких мышц детрузора человека секретируют низкие уровни цитокинов (IL-6 и IL-8), а воздействие воспалительных цитокинов, IL-1 β и TNF α , увеличивает это высвобождение [10].

Полученный нами высокий коэффициент соотношения IL-1 β /IL-6 в группе женщин с ИЦ/СБМП по сравнению с группой контроля указывал на дисбаланс Th1- и Th2-цитокинов.

Множество цитокинов, факторов роста и модуляторов сигналов реагируют с компонентами субструктуры эндотелиальных клеток для контроля проницаемости.

Мы измерили уровни HB-EGF и EGF в моче у женщин с ИЦ/СБМП и у женщин без этого заболевания и выявили повышенные уровни HB-EGF и EGF у пациентов с ИЦ/СБМП. По-

лученные нами результаты в отношении высокой экскреции EGF сопоставимы с данными литературы [13, 16]. EGF был значительно повышен в моче, что указывало на активность его выработки пролиферирующим эпителием, чему, вероятно, способствовала активность процессов, происходящих в ткани стенки мочевого пузыря. Известно, что EGF продуцируется, в основном, клетками толстой восходящей конечности Генле и дистального извитого канальца, присутствует в высоких концентрациях в моче и может стимулировать, но не регулировать пролиферацию эпителиальных клеток мочевого пузыря *in vitro* [16]. Установлено, что во время регенерации ткани в ответ на травму может происходить быстрая пролиферация уроэпителиальных клеток *in vivo* [13, 16].

Хотя в отношении эпителиальных клеток мочевого пузыря имеются ограниченные данные, но и они позволяют предположить, что на их репликацию и дифференцировку, вероятно, влияют определенные паракринные или аутокринные факторы роста и их регуляторные белки, подобные другим типам эпителиальных клеток [8, 19]. Гепарин-связывающий фактор роста, подобный эпидермальному фактору роста (HB-EGF), также продуцируется эпителиальными клетками мочевого пузыря и может стимулировать их рост *in vitro* [12, 14]. Наши результаты относительно HB-EGF не совсем согласуются с данными литературных источников, согласно которым уровень HB-EGF при ИЦ/СБМП был снижен [12, 13]. Ряд авторов считает, что снижение уровня HB-EGF в моче указывает на то, что ИЦ может быть проявлением системного заболевания мочевыводящих путей [12, 13]. В то же время имеются данные о том, что экспрессия HB-EGF индуцируется TNF α и окислительным стрессом среди прочих стимулов пролиферации [8]. По-видимому, повышенный уровень HB-EGF у обследованных нами женщин с ИЦ/СБМП связан с признаками заболевания, в частности с частотой позывов [14].

При определении взаимной корреляционной связи между исследованными показателями в обеих группах чаще выявлялись прямые корреляции, обратная корреляция определялась лишь с IL-8, который является одним из основных медиаторов воспалительного ответа. Он секретируется несколькими типами клеток и действует как мощный ангиогенный фактор. Он похож на IL-6, но имеет более длительный период полураспада. Многие исследования оценивали использование IL-8 в качестве биомаркера ранней фазы. IL-8 в моче является чувствительным тестом на инфекции мочевыводящих путей, но он недостаточно специфичен, так как также содержится при мно-

гих других инфекционных и воспалительных заболеваний. IL-8 продуцируется локально клетками слизистой оболочки [8, 10, 18]. Наличие обратной связи с другими провоспалительными цитокинами у пациентов с ИЦ/СБМП и прямой связи между этими показателями в группе контроля позволяет предположить, что, вероятнее всего, IL-8 не участвует в иммуноопосредованном нарушении функции мочевого пузыря.

Все провоспалительные цитокины с повышенным уровнем у пациентов с ИЦ/СБМП положительно коррелировали с EGF, а в контрольной группе, напротив, отрицательно. Эти результаты указывают на повышенную пролиферацию при ИЦ/СБМП. В группе контроля отмечалась прямая корреляция IL-1 β , IL-6 и IL-8 с HB-EGF, но TNF α коррелировал HB-EGF отрицательно. В группе пациентов с ИЦ/СБМП с этим фактором положительно коррелировали IL-1 β и IL-6, а IL-8 и TNF α – отрицательно. Возможно, активи-

рация HB-EGF и EGF связана с регуляцией нескольких клеточных ответов, включая пролиферацию клеток, воспалительные процессы, и все они участвуют в возникновении и прогрессировании повреждения эпителия мочевого пузыря.

Заключение

Исходя из полученных результатов, можно констатировать, что при ИЦ/СБМП значительно увеличена экскреция провоспалительных цитокинов, нарушен баланс Th1/Th2-цитокинов, содержания факторов роста. Экспрессия цитокинов в комбинации с факторами роста (HB-EGF и EGF) может быть использована для объяснения патофизиологии клинических особенностей ИЦ/СБМП. Результаты анализа цитокинового профиля могут быть использованы для дифференциальной диагностики ИЦ/СБМП и других нарушений мочевого пузыря.

Список литературы / References

1. Волкова Е.М., Хоменков В.Г., Ахматова Э.А., Чалая Е.Л., Сорокина Е.В., Ахматова Н.К., Перепанова Т.С. Цитокиновый статус больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей // Экспериментальная и клиническая урология, 2016. № 1. С. 58-63. [Volkova E.M., Khomenkov V.G., Akhmatova E.A., Chalaya E.L., Sorokina E.V., Akhmatova N.K., Perepanova T.S. Cytokine status of patients with recurrent lower urinary tract infection. *Exsperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*, 2016, no. 1, pp. 58-63. (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 = Urology Bulletin*, 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. Оношко В.Ф., Кириленко Е.А., Баранова Е.О., Голубева В.С. Интерстициальный цистит или синдром болезненного мочевого пузыря: современный взгляд на проблему // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2016. Т. 1, № 1 (107). С. 65-69. [Onopko V.F., Kirilenko E.A., Baranova E.O., Golubeva V.S. Interstitial cystitis or painful bladder syndrome: a modern perspective on the problem. *Byulleten VSNTS SO RAMN = Bulletin of the Eastern Siberian Scientific Center of the Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2016, Vol. 1, no. 1 (107), pp. 65-69. (In Russ.)]
5. 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.)]
6. Corcoran A.T., Yoshimura N., Tyagi V., Jacobs B., Leng W., Tyagi P. Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/interstitial cystitis in human bladder and urine specimens. *World J. Urol.*, 2013, Vol. 31, pp. 241-246.
7. Davis N.F., Brady C.M., Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2014, Vol. 175, pp. 30-37.
8. 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.
9. 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. Urol.*, 1988, Vol. 140, pp. 203-206.

10. 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.
11. Ke Q.-S., Kuo H.-C. Pathophysiology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Tzu Chi Med. J.*, 2015, Vol. 27, pp. 139-144.
12. Keay S.K., Zhang C.-O., Shoenfelt J., Erickson D.R., Whitmore K., Warren J.W., Marvel R., Chai T. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology*, 2001, Vol. 57, Iss. 6, Suppl. 1, pp. 9-14.
13. Kim S.R., Moon Y.J., Kim S.K., Bai S.W. NGF and HB-EGF: potential biomarkers that reflect the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome. *Yonsei Med. J.*, 2015, Vol. 56, no. 1, pp. 204-211.
14. Kuo H.-C. Potential urine and serum biomarkers for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int. J. Urol.*, 2014, Vol. 21, no. 51, pp. 34-41.
15. Lamb L.E., Janicki J.J., Bartolone S.N., Peters K.M., Chancellor M.B. Development of an interstitial cystitis risk score for bladder permeability. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 10, pp. e0185686. doi: 10.1371/journal.pone.0185686.
16. Liu H.-T., Kuo H.-C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urol. Sci.*, 2015, Vol. 26, Iss. 4, pp. 225-229.
17. Logadottir Y., Delbro D., Fall M., Gjertsson I., Jirholt P., Lindholm C., Peeker R. Cytokine expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *J. Urol.*, 2014, Vol. 192, no. 5, pp. 1564-1568.
18. Smaldone M.C., Vodovotz Y., Tyagi V., Barclay D., Philips B.J., Yoshimura N., Chancellor M.B., Tyagi P. Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Urology*, 2009, Vol. 73, no. 2, pp. 421-426.
19. Tailor V., Torella M., Manriquez V., Digesu G.A. Understanding bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int. Urogynecol. J.*, 2020, Vol. 31, pp. 1495-1496.
20. 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 Р.Ф. — к.м.н., заведующий отделением
«Почечные болезни и трансплантология»,
Республиканский лечебно-диагностический центр,
г. Баку, Азербайджанская Республика

Author:

Sholan R.F., PhD (Medicine), Head, Department of Kidney
Diseases and Transplantology, Republican Medical Diagnostic
Center, Baku, Republic of Azerbaijan

Поступила 17.08.2020
Принята к печати 22.03.2021

Received 17.08.2020
Accepted 22.03.2021