

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-257-264>

Научная статья



# Взаимосвязь потенциальных биомаркеров интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря

**Р.Ф. Шолан**

Республиканский лечебно-диагностический центр, Баку, Азербайджан

**АННОТАЦИЯ**

**Обоснование.** Идентификация биомаркеров отвечает потребности в простых, точных, неинвазивных методах диагностики интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП). Важным в понимании роли биомаркеров является одновременное изучение цитокинов и факторов роста.

**Цель** — определение концентрации интерлейкинов (IL) 6 и 8, фактора роста нервов (NGF), гепарин-связывающего фактора роста (HB-EGF) и их взаимосвязи у пациентов с ИЦ/СБМП.

**Материалы и методы.** Обследовано 126 женщин с ИЦ/СБМП, средний возраст  $46,7 \pm 14,0$  лет. Длительность заболевания составила в среднем  $6,0 \pm 2,8$  лет. Контрольная группа — 20 женщин без ИЦ/СБМП, средний возраст  $35,3 \pm 9,7$  лет. В сыворотке крови и моче уровень IL-6 и IL-8 определяли ИФА, уровень NGF и HB-EGF — методом ELISA соответствующими тест-наборами. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS версии 15.0. Рассчитаны *t*-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты.** У пациентов с ИЦ/СБМП уровни IL-6 и IL-8 в крови превышали контрольный показатель на 65,99% ( $t=4,62$ ,  $p=0,000$ ), на 67,14% ( $t=2,81$ ,  $p=0,006$ ) соответственно, уровень NGF — на 8,82% ( $t=0,10$ ,  $p=0,920$ ), уровень HB-EGF снижен на 30,84% ( $t=0,62$ ,  $p=0,537$ ). В моче уровень IL-6 при ИЦ/СБМП повышен на 52,94% ( $t=7,62$ ,  $p=0,000$ ), IL-8 — на 57,53% ( $t=2,01$ ,  $p=0,049$ ), NGF — на 50,44% ( $t=2,06$ ,  $p=0,043$ ), HB-EGF — на 56,44% ( $t=2,01$ ,  $p=0,049$ ). Цитокины коррелировали с факторами роста слабой связью в крови и в моче ( $p > 0,05$ ). Выявлена сильная, прямая связь между уровнями NGF и HB-EGF в моче ( $r=+0,987$ ,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Корреляционные взаимосвязи IL-6 и IL-8 с факторами NGF и HB-EGF в моче свидетельствуют о повышенном риске поражения эпителия мочевого пузыря. Повышение уровня HB-EGF в моче является реакцией на существенное увеличение уровня NGF в моче и может быть защитным механизмом в эпителии мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит; синдром болезненного мочевого пузыря; женщины; цитокины; факторы роста; корреляция; биомаркеры.

**Как цитировать:**

Шолан Р.Ф. Взаимосвязь потенциальных биомаркеров интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря // Российский медицинский журнал. 2021. Т. 27, № 3. С. 257–264.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-257-264>

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-257-264>

Original Study Article

# Relationship of potential biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome

Rashad Farhad ogly Sholan

Republican Centre of Diagnosis and Treatment, Baku, Azerbaijan

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Biomarker identification fulfills the need for simple, accurate, and non-invasive diagnostic methods for interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). The simultaneous study of cytokines and growth factors is essential for understanding the role of biomarkers.

**AIM:** This work determines the concentration of interleukins (IL) 6 and 8, nerve growth factor (NGF), heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), and their relationship in patients with IC/PBS.

**MATERIALS AND METHODS:** This study examined 126 female patients with IC/PBS, with a mean age of  $46.7 \pm 14.0$  years. The disease duration averaged  $6.0 \pm 2.8$  years. The control group consisted of 20 women without IC/PBS, with a mean age of  $35.3 \pm 9.7$  years. The level of IL-6 and IL-8 in blood serum and urine was determined by ELISA. The NGF and HB-EGF levels were determined by ELISA using the appropriate test kits. Statistical analysis was performed using SPSS software version 15.0. The Student's *t*-test and Spearman's correlation coefficient were calculated.

**RESULTS:** In patients with IC/PBS, blood levels of IL-6 and IL-8 exceeded the control indicator by 65.99% ( $t=4.62$ ,  $p=0.000$ ) and by 67.14% ( $t=2.81$ ,  $p=0.006$ ), respectively, the NGF level exceeded it by 8.82% ( $t=0.10$ ,  $p=0.920$ ), and the HB-EGF level decreased by 30.84% ( $t=0.62$ ,  $p=0.537$ ). In urine, the level of IL-6 in IC/PBS was increased by 52.94% ( $t=7.62$ ,  $p=0.000$ ), IL-8 level was increased by 57.53% ( $t=2.01$ ,  $p=0.049$ ), NGF was increased by 50.44% ( $t=2.06$ ,  $p=0.043$ ), and HB-EGF level was increased by 56.44% ( $t=2.01$ ,  $p=0.049$ ). Cytokines correlated with growth factors with weakly bound in blood and urine ( $p > 0.05$ ). A strong, direct relationship was registered between the urine levels of NGF and HB-EGF ( $r=+0.987$ ,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** Correlations between IL-6 and IL-8 with NGF and HB-EGF in urine indicate an increased risk of damage to the bladder epithelium. The increase in urinary HB-EGF is a response to a significant increase in urinary NGF and may be a bladder epithelial defense mechanism.

**Keywords:** interstitial cystitis; painful bladder syndrome; women; cytokines; growth factors; correlation; biomarkers.

## To cite this article:

Sholan RF. Relationship of potential biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021;27(3):257–264.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-257-264>

Received 17.12.2020

Accepted 26.02.2021

Published 01.10.2021

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Интерстициальный цистит, или синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) — распространенное хроническое заболевание, которое характеризуется тазовой болью, связанной с наполнением мочевого пузыря, в сочетании с учащенным мочеиспусканием в дневное и ночное время. Показатели распространенности ИЦ/СБМП варьируются в зависимости от диагностических критериев и составляют от 2 до 17,3% среди населения в целом [1]. По оценкам, заболеваемость ИЦ у женщин составляет 45 на 100 тыс., что в 4–5 раз больше, чем у мужчин при заболеваемости 8 на 100 тыс. [1, 2].

Зачастую причина хронической тазовой боли остается нераспознанной [3–6]. Этиология ИЦ/СБМП до конца не изучена, теории, объясняющие его патологию, включают изменение выстилки барьера, аномалии афферентной и/или центральной нервной системы, возможное участие воспалительных агентов и аномальную передачу сигналов уротелия [7, 8]. Для диагностики ИЦ/СБМП не может быть использован ни один тест, поэтому требуется комбинация нескольких диагностических тестов, чтобы исключить другие заболевания и подтвердить наличие ИЦ/СБМП [9].

Общепринятые диагностические критерии заболевания находятся в стадии разработки. Поскольку многие расстройства могут вызывать те же симптомы, что и симптомы ИЦ/СБМП, важен поиск надежных маркеров, которые могут помочь в правильной диагностике заболевания. Эффективный подход к пониманию развития болезни обеспечивают биомаркеры [10].

Известно, что нарушение проницаемости уротелия мочевого пузыря связано с патогенезом ИЦ/СБМП, но механизм, вызывающий нарушение уротелия, до сих пор неизвестен. Согласно результатам исследований, у пациентов с ИЦ/СБМП наблюдаются активация и увеличение количества тучных клеток в уротелии мочевого пузыря [2, 5]. Данные клетки секретируют несколько медиаторов воспаления, включая фактор роста нервов (NGF), который связан с пролиферацией нервных волокон. Помимо этого, тучные клетки также выделяют цитокины [2, 4, 7]. Несмотря на то что цитокины являются очень важной биологической сетью, все еще недостаточно сведений для понимания этой сети при ИЦ/СБМП. В моче пациентов с ИЦ/СБМП были идентифицированы эпидермальный фактор роста (EGF) и гепарин-связывающий EGF подобный фактор роста (HB-EGF). Полагают, что HB-EGF принимает участие в связи срочных и частых позывов к мочеиспусканию с дефектным уротелием [11]. Несмотря на то что диагноз ИЦ/СБМП ставится на основе оценки симптомов пациента, роль биомаркеров в оценке этого синдрома вызывает больший интерес.

Таким образом, идентификация биомаркеров отвечает постоянной потребности в простых, точных, неинвазивных методах диагностики заболевания. Важным шагом

в понимании роли этих биологических медиаторов является одновременное изучение цитокинов и факторов роста.

**Цель исследования** — определение концентрации интерлейкина (IL) 6, IL-8, фактора роста нервов (NGF), гепарин-связывающего фактора роста (HB-EGF) и их взаимосвязи у пациентов с ИЦ/СБМП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 126 женщин с клинически диагностированным ИЦ/СБМП (основная группа). Диагноз поставлен на основании критериев NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) [12]. Исследование проводилось исходя из принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [13].

Возраст пациентов — от 21 до 76 лет, в среднем  $46,7 \pm 14,0$  лет. Из обследованных 52 женщины (41,3%) были репродуктивного возраста, 74 женщины (58,7%) — в пременопаузальном и менопаузальном возрасте. Длительность заболевания в среднем составила  $6,0 \pm 2,8$  лет. У всех пациентов отсутствовали признаки мочевой инфекции. Группу контроля составили 20 женщин без ИЦ/СБМП в возрасте от 20 до 53 лет, средний возраст  $35,3 \pm 9,7$  лет.

Для определения концентрации IL-6, IL-8 использованы соответствующие тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Россия), основанные на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию фактора роста нервов определяли с помощью набора NGF Emax® ELISA (Promega, США) на аппарате Medispec 6000M (Израиль). Концентрацию HB-EGF измеряли с помощью тест-наборов Human HB-EGF ELISA (Германия).

Материалом для анализа служили сыворотка крови и утренняя моча, которую собирали в стерильную пластиковую посуду с плотно закрытой крышкой.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics версии 15.0 (SPSS Inc., США). Показатели были выражены в виде среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). При сравнении средних значений между группами рассчитан *t*-критерий Стьюдента. Корреляцию между переменными определяли по тесту Спирмена. Все статистические оценки были двусторонними и считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения цитокинов и факторов роста в крови свидетельствуют о повышении IL-6, IL-8 и фактора роста нервов в крови (табл. 1).

Сравнительный анализ показал повышение IL-6 и IL-8 в основной группе в сравнении с показателями группы контроля на 65,99% ( $t=4,62$ ,  $p=0,000$ ) и на 67,14% ( $t=2,81$ ,  $p=0,006$ ) соответственно. Средний уровень NGF превышал

**Таблица 1.** Уровень исследуемых показателей в сыворотке крови у пациентов с интерстициальным циститом / синдромом болезненного мочевого пузыря и в группе контроля

**Table 1.** The studied parameters in the blood serum of patients with interstitial cystitis / painful bladder syndrome and the control group

Параметры	Основная группа (n=126)	95% доверительный интервал	Контрольная группа (n=20)	95% доверительный интервал	p	t
IL-6, пг/мл	2,97±0,31 (0,28–5,8)	2,88–3,06	1,01±0,29 (0,22–3,58)	0,88–1,14	0,000	4,62
IL-8, пг/мл	4,23±0,78 (0,17–11,43)	4,0–4,46	1,39±0,64 (0,12–4,0)	1,11–1,67	0,006	2,81
NGF, пг/мл	11,23±8,33 (1,70–113,70)	8,77–13,69	10,24±6,84 (2,60–45,40)	7,24–13,24	0,920	0,10
HB-EGF, нг/мл	33,30±6,83 (19,60–68,60)	31,28–35,32	43,57±15,08 (19,10–74,20)	36,97–50,19	0,537	0,62

**Примечание:** IL — интерлейкин; NGF — фактор роста нервов; HB-EGF — гепарин-связывающий фактор роста.

контрольную величину на 8,82% ( $t=0,10$ ,  $p=0,920$ ). При этом, у пациентов с ИЦ/СБМП отмечалось снижение концентрации HB-EGF в крови на 30,84% ( $t=0,62$ ,  $p=0,537$ ).

Измерение исследуемых показателей в моче показало статистически значимое повышение уровня всех исследуемых показателей в группе с ИЦ/СБМП (табл. 2).

Согласно полученным данным, в моче уровень IL-6 в основной группе был повышен на 52,94% ( $t=7,62$ ,  $p=0,000$ ), IL-8 — на 57,53% ( $t=2,01$ ,  $p=0,049$ ), NGF — на 50,44% ( $t=2,06$ ,  $p=0,043$ ), HB-EGF — на 56,44% ( $t=2,01$ ,  $p=0,049$ ).

При изучении взаимосвязи между уровнями цитокинов в крови и моче выявлена прямая средняя статистически значимая корреляция ( $r=0,531$ ,  $p < 0,05$ ) между концентрацией IL-8 в крови и моче (рис. 1а), тогда как между уровнями IL-6 в крови и моче отмечалась слабая корреляция ( $r=0,144$ ,  $p > 0,05$ ) (рис. 1б).

В контрольной группе уровни IL-8 в крови и моче коррелировали между собой слабой обратной связью ( $r=-0,256$ ,  $p > 0,05$ ), аналогичное наблюдалось и в отношении IL-6 ( $r=-0,116$ ,  $p > 0,05$ ).

Определение корреляции между величинами NGF в крови и моче выявило слабую прямую связь ( $r=0,102$ ,  $p > 0,05$ ) (рис. 2а) и слабую обратную связь ( $r=-0,322$ ,  $p > 0,05$ ) между величинами HB-EGF в крови и моче (рис. 2б).

В контрольной группе значения NGF в крови и моче коррелировали между собой средней обратной связью ( $r=-0,683$ ,  $p > 0,05$ ), значения HB-EGF в крови и моче коррелировали между собой слабой обратной связью ( $r=-0,358$ ,  $p > 0,05$ ).

Как видно, у пациентов с ИЦ/СБМП значения показателей коррелировали между собой в крови и моче в основном прямой, в контрольной группе — обратной связью.

При изучении корреляции между исследованными цитокинами и факторами роста у пациентов с ИЦ/СБМП определялись слабые корреляционные связи между концентрацией IL-6, IL-8 и факторами роста в крови и моче (табл. 3).

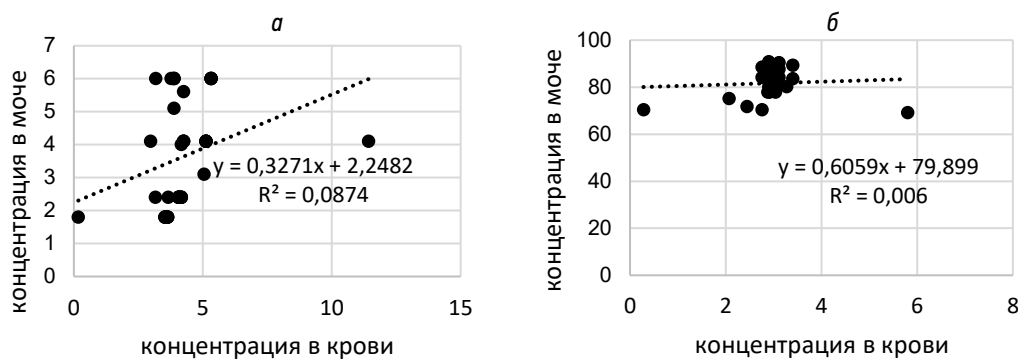
Из табл. 3, где результаты представлены в виде коэффициента Спирмена, следует, что связь между

**Таблица 2.** Уровень исследуемых показателей в моче у пациентов с интерстициальным циститом / синдромом болезненного мочевого пузыря и в группе контроля

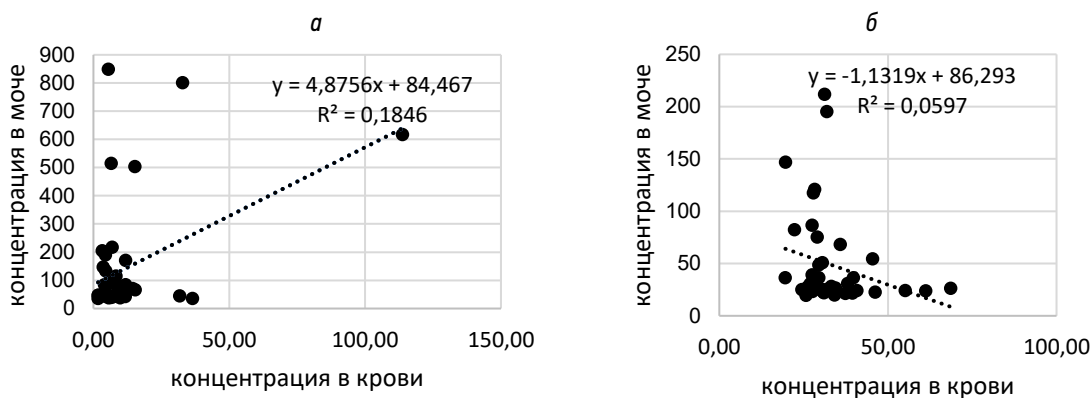
**Table 2.** The level of studied parameters in the urine of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and the control group

Параметры	Основная группа (n=126)	95% доверительный интервал	Контрольная группа (n=20)	95% доверительный интервал	p	t
IL-6, пг/мл	82,23±5,48 (69,2–92,2)	80,61–83,85	38,7±1,62 (33,2–39,6)	37,99–39,41	0,000	7,62
IL-8, пг/мл	3,65±0,96 (1,8–6,0)	3,37–3,93	1,55±0,41 (0–4,0)	1,37–1,73	0,049	2,01
NGF, пг/мл	139,22±28,39 (35,70–848,80)	130,83–147,61	69,0±18,83 (0–146,10)	60,75–77,25	0,043	2,06
HB-EGF, нг/мл	48,60±11,23 (19,80–211,90)	45,28–51,92	21,17±7,77 (4,0–54,8)	18,29–25,11	0,049	2,01

**Примечание:** IL — интерлейкин; NGF — фактор роста нервов; HB-EGF — гепарин-связывающий фактор роста.



**Рис. 1.** Корреляция между уровнями в крови и моче интерлейкина 8 (а) и уровнями в крови и моче интерлейкина 6 (б).  
**Fig. 1.** The correlation between blood and urine levels of interleukin 8 (a) and blood and urine levels of interleukin 6 (b).



**Рис. 2.** Корреляция между уровнями в крови и моче фактора роста нервов (NGF) (а) и уровнями в крови и моче гепарин-связывающего фактора роста (HB-EGF) (б).  
**Fig. 2.** The correlation between blood and urine levels of nerve growth factor (NGF) (a) and blood and urine levels of heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) (b).

исследуемыми цитокинами и факторами NGF и HB-EGF была слабой и статистически незначимой ( $p > 0,05$ ), причем как в крови, так и в моче. При этом у пациентов с ИЦ/СБМП в крови превалировала обратная связь. Полученные результаты определения корреляционных связей между показателями в моче показали наличие в большинстве случаев прямых связей, и во всех случаях корреляция была слабой и статистически незначимой ( $p > 0,05$ ). Обращало на себя внимание то, что в ряде случаев сила связи и направленность между показателями в группе с ИЦ/СБМП не отличались от контрольной группы. В обеих

группах исследования корреляция между IL-6 и NGF была обратной и коэффициент корреляции не различался. Схожие результаты получены при определении корреляции между IL-8 и NGF, а также между этим цитокином и HB-EGF.

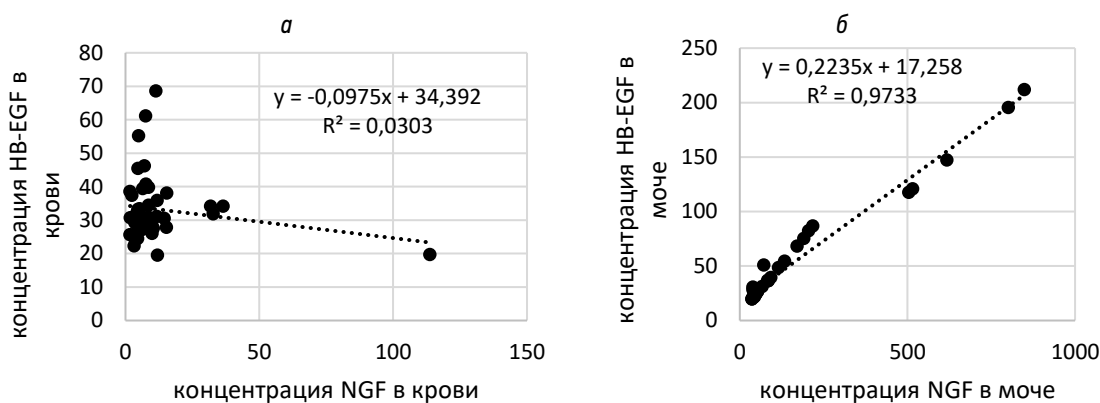
В процессе анализа полученных данных мы обратили внимание на то, что в основной группе уровень NGF в крови был незначительно повышен, а HB-EGF — снижен, тогда как в моче содержание этих маркеров было существенно повышено. Был проведен корреляционный анализ между содержанием этих показателей в крови

**Таблица 3.** Коэффициент корреляции ( $r$ ) между цитокинами и факторами роста в крови и моче

**Table 3.** The correlation coefficient ( $r$ ) between cytokines and growth factors in blood and urine

Пары корреляции	Основная группа (n=126)		Контрольная группа (n=20)	
	кровь	моча	кровь	моча
IL-6 — NGF	-0,137	-0,058	-0,265	-0,058
IL-6 — HB-EGF	+0,036	+0,014	-0,023	+0,105
IL-8 — NGF	-0,138	+0,026	+0,296	+0,026
IL-8 — HB-EGF	-0,027	+0,040	+0,028	+0,040

**Примечание:** IL — интерлейкин; NGF — фактор роста нервов; HB-EGF — гепарин-связывающий фактор роста; во всех случаях  $p > 0,05$ .



**Рис. 3.** Корреляция между уровнями в крови (а) и уровнями в моче (б) фактора роста нервов (NGF) и гепарин-связывающего фактора роста (HB-EGF).

**Fig. 3.** The correlation between blood levels (a) and urinary levels (b) of nerve growth factor (NGF) and heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF).

и моче (рис. 3). Корреляционный анализ показал наличие слабой обратной связи ( $r=-0,174$ ,  $p > 0,05$ ) между уровнями NGF и HB-EGF в крови (рис. 3а) и сильной прямой статистически значимой связи ( $r=+0,987$ ,  $p < 0,05$ ) — в моче (рис. 3б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что у пациентов с ИЦ/СБМП по сравнению с группой контроля повышена концентрация в крови IL-6 ( $p=0,000$ ), IL-8 ( $p=0,006$ ), NGF ( $p=0,920$ ) и снижена концентрация HB-EGF ( $p=0,537$ ), что согласуется с результатами других исследований [14–16]. Нужно отметить, что повышенные уровни циркулирующего сывороточного NGF при ИЦ/СБМП были отмечены нами в 25,4% случаев, хотя некоторые авторы отмечают его повышение в крови более чем у половины пациентов с ИЦ/СБМП [11, 15]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о повышенном уровне в моче IL-6 ( $p=0,000$ ), IL-8 ( $p=0,049$ ) и факторов роста: NGF ( $p=0,043$ ) и HB-EGF ( $p=0,049$ ), что сопоставимо с результатами ряда исследований [15]. S. Tonyali et al. [16] полагают, что NGF является многообещающим биомаркером ИЦ/СБМП, может помочь в диагностике и последующем наблюдении за пациентом и избежать ненужных, дорогих и инвазивных тестов, вмешательств.

Цитокины являются ключевыми эффекторными молекулами, определяющими степень воспаления и разрушения тканей. В настоящее время известно, что цитокины играют решающую роль в сложных взаимодействиях, которые происходят при воспалении и иммунитете. При хроническом воспалении цитокины выборочно привлекают провоспалительные клетки и поддерживают их, если требуется, во время воспалительной реакции [17]. A.T. Sorcogan et al. [16] оценили профиль цитокинов (мультиплексный анализ 23 цитокинов с помощью анализа множественных антигенных гранул) в моче у пациентов с ИЦ/СБМП и выявили их значительное повышение.

Цитокины и факторы роста представляют собой сигнальные молекулы, которые связываются со специфическими рецепторами на поверхности своих клеток-мишеней и индуцируют сигнальные пути, которые затем регулируют множество биологических процессов.

Специфический биомаркер заболевания (или биомаркеры) — это показатели, отражающие патологическое состояние в организме. Они могут использоваться в качестве диагностического или прогностического инструмента для клинического ведения [10, 18]. T.F. Magalhaes et al. [9] рассмотрели биомаркеры мочи, связанные с ИЦ/СБМП, обнаружили потенциальные биомаркеры, исследованные в образцах мочи, включая NGF, IL-6, EGF и HB-EGF, и считают необходимыми дальнейшие исследования в этом направлении.

Нужно заметить, что, если о диагностической роли NGF при ИЦ/СБМП имеется сравнительно достаточно данных, то о роли HB-EGF в моче при этом синдроме очень мало информации. Согласно нашим результатам, при ИЦ/СБМП уровень в крови NGF незначительно повышался, а уровень HB-EGF снижался. Исследование концентрации этих показателей в моче показало их значительное повышение. Мы полагаем, что повышение уровня HB-EGF в моче является реакцией на существенное увеличение уровня NGF в моче и может быть защитным механизмом в эпителии мочевого пузыря. Мы также полагаем, что повышенный уровень NGF одновременно стимулирует HB-EGF, о чем свидетельствует высокий коэффициент корреляции между их уровнем в моче ( $r=+0,987$ ,  $p < 0,05$ ). В то же время уровень NGF в сыворотке крови с уровнем в моче коррелировал обратной слабой связью. В литературе сообщается об отсутствии корреляции уровня этого биомаркера в крови и моче [19].

Повышенный уровень IL-6 и IL-8 в крови и моче у пациентов с ИЦ/СБМП потенциально может играть прогностическую роль, а также служить инструментом для выбора надлежащей схемы лечения. Помимо этого, повышенная экспрессия этих цитокинов, возможно,



активирует и другие медиаторы воспаления, участвующие в патогенезе ИЦ/СБМП.

Статистически незначимую корреляцию между исследованными цитокинами и факторами роста, на наш взгляд, можно объяснить тем, что пациенты с ИЦ/СБМП могли иметь легкую и тяжелую степень воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно констатировать, что профиль цитокинов и факторов роста отличается от контрольных и концентрация в моче IL-6, IL-8, NGF и HB-EGF дает дополнительную информацию, позволяющую оценить поверхность стенки мочевого пузыря у пациентов с ИЦ/СБМП. Выявленные корреляционные взаимосвязи IL-6 и IL-8 с факторами NGF и HB-EGF в моче свидетельствуют о повышенном риске поражения эпителия мочевого пузыря. Мы полагаем, что повышение уровня HB-EGF в моче является реакцией на существенное увеличение уровня NGF в моче и может быть защитным механизмом в эпителии мочевого пузыря.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davis N.F., Gnanappiragasam S., Thornhill J.A. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public // *Transl Androl Urol.* 2015. Vol. 4, N 5. P. 506–511. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.08
2. Patnaik S.S., Lagana A.S., Vitale S.G., et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome // *Arch Gynecol Obstet.* 2017. Vol. 295, N 6. P. 1341–1359. doi: 10.1007/s00404-017-4364-2
3. Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Синдром болезненного мочевого пузыря у женщин: критерии эффективности и прогнозирование результатов лечения // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020. № 2. С. 142–148. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-142-148
4. Лоран О.Б., Сняжкова Л.А., Митрохин А.А., et al. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита // *Медицинский совет.* 2011. № 11–12. С. 15–19.
5. Оношко В.Ф., Кириленко Е.А., Баранова Е.О., Голубева В.С. Интерстициальный цистит или синдром болезненного мочевого пузыря: современный взгляд на проблему // *Acta Biomedica Scientifica (Восточно-Сибирский биомедицинский журнал).* 2016. №1 (1). С. 65–69. doi: 10.12737/21489
6. 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. doi: 10.17816/uroved7225-30
7. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Ибрагимов Р.А., et al. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: со-

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The author declare that they have no competing interests.

**Вклад автора.** Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

**Author contribution.** Author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Благодарность.** Автор выражает свою признательность главному врачу Республиканского лечебно-диагностического центра доценту, к.м.н. Конуль Дамировне Халиловой, директору Республиканского лечебно-диагностического центра к.м.н. Рашиду Шамилевичу Везинову, заведующему Центральной научно-исследовательской лаборатории Азербайджанского медицинского университета д.м.н., профессору Галибу Шалоновичу Караеву.

**Acknowledgments.** The author expresses the gratitude to the chief physician of the Republican Medical and Diagnostic Center, associate professor, Ph.D. in Medicine, Konul Damirova Khalilova; Director of the Republican Medical and Diagnostic Center, Ph.D. in Medicine, Rashid Shamilevich Vezirov; Head of the Central Research Laboratory of the Azerbaijan Medical University, MD, Ph.D., Professor Galib Shalovich Garayev.

временные подходы к диагностике и лечению // *Врач скорой помощи.* 2018. № 8. С. 16–26.

8. Yoshimura N., Oguchi T., Yokoyama H., et al. Bladder afferent hyperexcitability in bladder pain syndrome/interstitial cystitis // *Int J Urol.* 2014. Vol. 21, N Suppl 1. P. 18–25. doi: 10.1111/iju.12308

9. Magalhaes T.F., Baracat E.C., Doumouchsis S.K., Haddad J.M. Biomarkers in the diagnosis and symptom assessment of patients with bladder pain syndrome: a systematic review // *Int Urogynecol J.* 2019. Vol. 30, N 11. P. 1785–1794. doi: 10.1007/s00192-019-04075-9

10. Liu H.T., Kuo H.C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome // *Urological Science.* 2015. Vol. 26, N 4. P. 225–229. doi: 10.1016/j.urols.2015.02.002

11. 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, N 1. P. 204–211. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.204

12. Kim S.W., Im Y.J., Choi H.C., et al. Urinary nerve growth factor correlates with the severity of urgency and pain // *Int Urogynecol J.* 2014. Vol. 25, N 11. P. 1561–1567. doi: 10.1007/s00192-014-2424-8

13. Kim J., Kim W.T., Kim W.J. Advances in urinary biomarker discovery in urological research // *Investig Clin Urol.* 2020. Vol. 61, N Suppl 1. P. S8–S22. doi: 10.4111/icu.2020.61.S1.S8

14. Gillenwater J.Y., Wein A.J. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28–29, 1987 // *J Urol.* 1988. Vol. 140, N 1. P. 203–206. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41529-1

15. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 20. P. 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
16. Corcoran A.T., Yoshimura N., Tyagi V., et al. Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/interstitial cystitis in human bladder and urine specimens // *World J Urol*. 2013. Vol. 31, N 1. P. 241–246. doi: 10.1007/s00345-012-0852-y
17. Tonyali S., Ates D., Akbiyik F., et al. Urine nerve growth factor (NGF) level, bladder nerve staining and symptom/problem scores in

- patients with interstitial cystitis // *Adv Clin Exp Med*. 2018. Vol. 27, N 2. P. 159–163. doi: 10.17219/acem/69231
18. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017. Т. 62. № 1. С. 52–59. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59
19. Liu H.T., Kuo H.C. Increased urine and serum nerve growth factor levels in interstitial cystitis suggest chronic inflammation is involved in the pathogenesis of disease // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 9. P. e44687. doi: 10.1371/journal.pone.0044687

## REFERENCES

1. Davis NF, Gnanappiragasam S, Thornhill JA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public. *Transl Androl Urol*. 2015;4(5):506–511. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.08
2. Patnaik SS, Lagana AS, Vitale SG, et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(6):1341–1359. doi: 10.1007/s00404-017-4364-2
3. Kuz'min IV, Ignashov YA, Slesarevskaja MN, Al'-Shukri SK. Bladder pain syndrome in women: criteria for efficacy and predicting treatment outcomes. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;2:142–148. (In Russ). doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-142-148
4. Loran OB, Sinjakova LA, Mitrohin AA, et al. Modern view of the problem of interstitial cystitis. *Medical advice*. 2011;11-12:15–19. (In Russ).
5. Onopko VF, Kirilenko EA, Baranova EO, Golubeva VS. Interstitial cystitis or bladder pain syndrome: a modern perspective on the problem. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2016;1(1):65–69. (In Russ). doi: 10.12737/21489
6. Slesarevskaja MN, Ignashov YA, Kuz'min IV. Modern approaches to the diagnosis of painful bladder syndrome. *Urological statements*. 2017;7(2):25–30. (In Russ). doi: 10.17816/uroved7225-30.
7. Zajcev AV, Sharov MN, Ibragimov RA, et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis: modern view for diagnostic and treatment. *Emergency doctor*. 2018;8:16–26. (In Russ).
8. Yoshimura N, Oguchi T, Yokoyama H, et al. Bladder afferent hyperexcitability in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2014;21(Suppl 1):18–25. doi: 10.1111/iju.12308
9. Magalhaes TF, Baracat EC, Doumouchtsis SK, Haddad JM. Biomarkers in the diagnosis and symptom assessment of patients with bladder pain syndrome: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2019;30(11):1785–1794. doi: 10.1007/s00192-019-04075-9
10. Liu HT, Kuo HC. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urological Science*. 2015;26(4):225–229. doi: 10.1016/j.urols.2015.02.002
11. Kim SR, Moon YJ, Kim SK, Bai SW. NGF and HB-EGF: potential biomarkers that reflect the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome. *Yonsei Med J*. 2015;56(1):204–211. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.204
12. Kim SW, Im YJ, Choi HC, et al. Urinary nerve growth factor correlates with the severity of urgency and pain. *Int Urogynecol J*. 2014;25(11):1561–1567. doi: 10.1007/s00192-014-2424-8
13. Kim J, Kim WT, Kim WJ. Advances in urinary biomarker discovery in urological research. *Investig Clin Urol*. 2020;61(Suppl 1):S8–S22. doi: 10.4111/icu.2020.61.S1.S8
14. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28–29, 1987. *J Urol*. 1988;140(1):203–206. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41529-1
15. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
16. Corcoran AT, Yoshimura N, Tyagi V, et al. Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/interstitial cystitis in human bladder and urine specimens. *World J Urol*. 2013;31(1):241–246. doi: 10.1007/s00345-012-0852-y
17. Tonyali S, Ates D, Akbiyik F, et al. Urine nerve growth factor (NGF) level, bladder nerve staining and symptom/problem scores in patients with interstitial cystitis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(2):159–163. doi: 10.17219/acem/69231
18. Don ES, Tarasov AV, Jepshtejn OI, Tarasov SA. Biomarkers in medicine: search, selection, study and validation. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(1):52–59. (In Russ). doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59
19. Liu HT, Kuo HC. Increased urine and serum nerve growth factor levels in interstitial cystitis suggest chronic inflammation is involved in the pathogenesis of disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44687. doi: 10.1371/journal.pone.0044687

## ОБ АВТОРЕ

**Шолан Рашад Фархад оглы**, к.м.н.; адрес: Азербайджан, AZ1122, г. Баку, Тбилисский проспект, 147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1047-167X>, e-mail: [ittihaf@yahoo.com](mailto:ittihaf@yahoo.com)

## AUTHOR INFO

**Sholan Rashad Farhad ogly**, MD, Cand. Sci. (Med.); address: 147 Tbilissky str., AZ1122, Baku, Azerbaijan; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1047-167X>, e-mail: [ittihaf@yahoo.com](mailto:ittihaf@yahoo.com)