© Шолан Р.Ф., 2020

Шолан Р.Ф.

Особенности иммунопатогенеза интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря

Республиканский лечебно-диагностический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, AZ1122, г. Баку, Азербайджан

Резюме

Введение. Современные исследования подтверждают, что тучные клетки играют центральную роль в патогенезе и патофизиологии интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП). Знания о патофизиологии ИЦ/СБМП необходимы, поскольку они могут помочь в диагностике этой патологии.

Цель исследования – определение экспрессии цитокинов и содержания тучных клеток в слизистой мочевого пузыря, а также их взаимосвязи у пациентов с ИЦ/СБМП.

Материал и методы. Обследованы 126 женщин с клинически диагностированным ИЦ/СБМП, средний возраст – $46,7 \pm 14,0$ года. Концентрацию интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Тучные клетки идентифицированы в биоптатах слизистой мочевого пузыря, взятых в процессе цистоскопии, с помощью гистологического анализа. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica в Microsoft Excel release 6 (StatSoft, USA). Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты. В основной группе в 56,3 % случаев отмечалась умеренная боль, в 59,5 % случаев – мочеиспускание более 8 раз в сутки. Средний уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в сыворотке крови обследованных основной группы был выше, чем в группе сравнения на 63,34, 66,67, 68,83 и 70,16 % соответственно. Количество тучных клеток в среднем составило $82,27 \pm 38,76$. Наблюдалась умеренная отрицательная корреляция содержания тучных клеток и уровня ФНО α ($r = -0,418$), значимой корреляции с уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8 не выявлено.

Заключение. Идентификация цитокинов у пациентов с ИЦ/СБМП может быть использована для улучшения диагностики и критерия исключения при этой патологии. Анализ сывороточных цитокинов и тучных клеток является удобным подходом к мониторингу активации воспалительных клеток в ткани мочевого пузыря.

Ключевые слова: интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря; цитокины; тучные клетки; биоптат; корреляция

Статья поступила 04.03.2020. Принята в печать 16.04.2020.

Для цитирования: Шолан Р.Ф. Особенности иммунопатогенеза интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря. Иммунология. 2020; 41 (3): 274–279. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-274-279

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Шолан Рашад Фархад оглы –
кандидат медицинских наук,
заведующий отделением
«Почечные болезни
и трансплантология»
Республиканского
лечебно-диагностического центра,
Баку, Азербайджанская Республика
E-mail: ittihaf@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-1047-167X>

Sholan R.F.

Peculiarities of immunopathogenesis of interstitial cystitis/syndrome of a pained bladder

Republican Medical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, AZ1122, Baku, Azerbaijan

Abstract

Background. Current research data confirm that mast cells play a central role in the pathogenesis and pathophysiology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). Know-

ledge of the pathophysiology of IC/BPS is necessary because it can help in the diagnosis of this pathology.

The aim of the study was to determine the expression of cytokines, mast cells quantity in the bladder mucosa and their relationship in patients with IC/BPS.

Material and methods. A total of 126 women with clinically diagnosed IC/BPS were examined, mean age 46.7 ± 14.0 years. The concentration of interleukins (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF α) in blood serum was determined by ELISA. Mast cells were identified in biopsy specimens of the bladder mucosa taken during cystoscopy using histological analysis. Statistical analysis was performed using the Statistica program in Microsoft Excel release 6 (StatSoft, USA). The Pearson correlation coefficient is calculated.

Result. In the main group, moderate pain was observed in 56.3 % of cases, and urination more than 8 times a day in 59.5 % of cases. The average level of pro-inflammatory cytokines – IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF α in the blood serum of the examined main group was higher than in the comparison group by 63.34, 66.67, 68.83 and 70.16 % respectively. The number of mast cells averaged 82.27 ± 38.76 . Mast cells number correlated with IL-6 and IL-8 weak, with TNF α – a noticeable relationship ($r = -0.418$). There was a moderate negative correlation between the mast cells number and the level of TNF α ($r = -0.418$), no significant correlation with the levels of IL-6 and IL-8 was found.

Conclusion. The identification of cytokines in patients with IC/BPS can be used to improve the diagnosis and exclusion criteria for this pathology. Analysis of serum cytokines and mast cells is a convenient approach to monitoring the activation of inflammatory cells in the tissue of the bladder.

Keywords: interstitial cystitis/bladder pain syndrome; cytokines; mast cells; biopsy; correlation

Received 04.03.2020. Accepted 16.04.2020.

For citation: Sholan R.F. Peculiarities of immunopathogenesis of interstitial cystitis/syndrome of a pained bladder. *Immunologiya*. 2019; 41 (3): 274–9. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-274-279 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

For correspondence

Rashad F. Sholan –
PhD,

Head of Department
of Kidney Diseases
and Transplantology,

Republican Centre
of Diagnosis and Treatment,

Azerbaijan Ministry

of Health, Baku, Azerbaijan

E-mail: ittihaf@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-1047-167X>

Введение

Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) является гетерогенным синдромом. Современные патофизиологические концепции сосредоточены на роли иммунной системы в его патогенезе. Свидетельством участия иммунной системы в ИЦ/СБМП является его высокая совместная встречаемость с известными аутоиммунными заболеваниями, измененными профилями цитокинов и инфильтрацией иммунных клеток у пациентов [1–4]. Аутоиммунитет может развиваться через различные механизмы, обычно связанные с продукцией аутоантител или через потерю толерантности, ведущую к развитию аутореактивных Т- и В-клеток [5]. Сообщается об обнаружении клеток адаптивной иммунной системы, состоящей в основном из В- и Т-лимфоцитов, в очагах поражения при ИЦ типа Ханнера [6]. Представлены данные об увеличении числа тучных клеток в подслизистом и детрузорном слоях стенки мочевого пузыря как при язвенных, так и при неязвенных ИЦ/СБМП. Тучные клетки могут быть активированы провоспалительными цитокинами, нейропептидами, бактериальными или вирусными патогенами и ацетилхолином [7]. При активации они могут продуцировать и высвобождать многочисленные провоспалительные медиаторы, вклю-

чая гистамин, фактор роста эндотелия сосудов, протеазы, интерлейкины (ИЛ)-6 и ИЛ-8 и простагландины [8, 9]. Эти данные свидетельствуют о том, что медиаторы воспаления, выделяемые тучными клетками, могут объяснять некоторые аспекты ИЦ/СБМП, включая боль, протекающий уретерий и неоваскулярное кровоизлияние [10, 11].

В отношении роли цитокинов в развитии ИЦ/СБМП нет ясности из-за сложной природы передачи сигналов цитокинами. Несколько цитокинов могут иметь перекрывающиеся функции и биологические эффекты, а один и тот же цитокин может вызывать множественные нисходящие ответы. Профили цитокинов у пациентов с ИЦ/СБМП могут быть использованы для идентификации типов клеток, участвующих в патогенезе заболевания [4, 7]. Исследования, изучающие экспрессию цитокинов с использованием модели цистита, выявили повышенные уровни ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-6 в моче и ткани мочевого пузыря [12].

Таким образом, современные данные клинических и лабораторных исследований подтверждают, что тучные клетки играют центральную роль в патогенезе и патофизиологии ИЦ/СБМП. В то же время не исключается, что тучные клетки могут играть гораздо большую роль в развитии ИЦ/СБМП, чем считалось

ранее. Знания о патофизиологии ИЦ/СБМП необходимы, поскольку они могут помочь в диагностике этой патологии.

Цель исследования – определение экспрессии цитокинов и содержания тучных клеток в слизистой мочевого пузыря, а также взаимосвязи этих показателей у пациентов с ИЦ/СБМП.

Материал и методы

Пациенты. Исследование проведено в Республиканском лечебно-диагностическом центре Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики в 2016–2018 гг. При исследовании авторы руководствовались принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» [13]. У каждого пациента основной группы и группы сравнения получено информированное согласие.

В исследовании приняли участие 126 женщин с клинически диагностированным ИЦ/СБМП. Диагноз ИЦ/СБМП поставлен с учетом критерия NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) [14]. *Критериями включения* в исследование были неязвенный тип ИЦ/СБМП, отсутствие сахарного диабета, артрита, системной красной волчанки. *Критериями исключения* – наличие нейрогенного поражения, инфекции мочевыводящих путей. В группе сравнения обследованные не имели в анамнезе ИЦ/СБМП и болезни нижних мочевых путей.

Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 22 до 76 лет и составил в среднем $46,7 \pm 14,0$ года. При этом 52 (41,3 %) женщины были репродуктивного возраста и 74 (58,7 %) женщины – в предменопаузальном и менопаузальном возрасте. Длительность заболевания в среднем составила $6,0 \pm 2,8$ года.

Группу сравнения составили 20 женщин, возраст которых колебался в интервале 17–53 лет, средний возраст $35,3 \pm 9,7$ года.

Получение биоматериала, определение цитокинов и анализ тучных клеток. Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Тучные клетки идентифицированы в биоптатах слизистой мочевого пузыря, взятых в процессе цистоскопии. Цистоскопия с биопсией мочевого пузыря выполнена эндоскопами фирмы Olympus (Япония) с оптикой 30 ° и 70 °. В качестве местной анестезии и для снижения рис-

ка инфекционно-воспалительных осложнений трансуретрально был введен гель, в состав которого входили лидокаин и хлоргексидин, внутримышечно с гемостатической целью введен раствор этамзилата натрия 250 мг. Биоптаты помещали в 10 % раствор буферизованного формалина, после заливки в парафин и получения парафиновых белков с помощью микротомы готовили срезы толщиной 4 мкм. Для выявления тучных клеток образцы окрашивали толуидиновым синим. Для просмотра микропрепаратов использовали световой микроскоп Olympus Bx 50 и систему камер Olympus PM10SP. Каждое поперечное сечение было разделено на 10 участков, в каждом из них оценивали содержание тучных клеток 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. Тучные клетки подсчитывали при оптическом увеличении $\times 200$ [15].

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

Результаты

У большинства женщин с ИЦ/СБМП основной группы отмечались умеренная боль (56,3 %) и мочеиспускание более 8 раз в сутки (59,5 %). Емкость мочевого пузыря в среднем составила $276,0 \pm 61,8$ мл. У женщин с ИЦ/СБМП в 43,6 % случаев встречались диффузные подслизистые кровоизлияния.

Показано статистически значимое повышение содержания цитокинов и тучных клеток в крови пациентов с ИЦ/СБМП по отношению к соответствующим показателям в группе сравнения (табл. 1).

Как следует из табл. 1, средний уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в сыворотке крови обследованных основной группы был выше, чем в группе сравнения на 63,34, 66,67, 68,83 и 70,16 % соответственно. Подсчет тучных клеток в образцах показал колебание количества этих клеток от 0 до 237, что в среднем составило $82,27 \pm 38,76$.

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови обследованных пациентов с ИЦ/СБМП не коррелировали с содержанием тучных клеток в образцах биопсии. Наблюдалась умеренная отрицательная корреляция уров-

Таблица 1. Уровень цитокинов в крови пациентов

Показатель, пг/мл	Основная группа (n = 126)	Группа сравнения (n = 20)	p
ИЛ-1 β	$5,21 \pm 1,28$ (1,27–10,33)	$1,91 \pm 0,53$ (1,04–3,78)	$< 0,01$
ИЛ-6	$3,03 \pm 0,45$ (0,28–5,80)	$1,01 \pm 0,29$ (0,22–3,58)	$< 0,01$
ИЛ-8	$4,46 \pm 0,80$ (0,17–11,43)	$1,39 \pm 0,64$ (0,12–4,0)	$< 0,01$
ФНО α	$3,72 \pm 1,21$ (0,73–14,10)	$1,11 \pm 0,33$ (0,14–5,16)	$< 0,01$

ней ФНО α в сыворотке крови с содержанием тучных клетках в образцах биопсии обследованных пациентов (табл. 2, рисунок).

Обсуждение

Как уже отмечалось, этиология ИЦ/СБМП до конца не изучена, но в качестве потенциальной причины патогенеза заболевания предполагается воспаление мочевого пузыря, связанное с продукцией воспалительных цитокинов [16, 17]. Мы исследовали содержание 4 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α) в крови пациентов с ИЦ/СБМП и выявили статистически значимое повышение уровней этих провоспалительных цитокинов. Полученные данные сопоставимы с результатами А.Т. Согсоган и соавт. [16]. Повышенные уровни цитокинов, в частности ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , у пациентов с ИЦ/СБМП также отмечают и другие исследователи [18–21]. L.M. Lamale и соавт. [22] предложили использовать комбинацию метилгистамина и ИЛ-6 в качестве чувствительного и специфического маркера для ИЦ/СБМП. Установлено, что повышение уровня этих медиаторов в крови или в биологических жидкостях является маркером воспалительного процесса. Согласно нашим результатам, в крови пациентов с ИЦ/СБМП наблюдались сравнительно высокие уровни ИЛ-8 и ФНО α . Нужно отметить, что ИЛ-8, который секретируется клетками мочевого пузыря и почек, играет важную роль в активации миграции нейтрофилов при внедрении уропатогенов, а ФНО α представляет собой многофункциональный цитокин со множеством провоспалительных и иммунорегуляторных активностей.

Известно, что цитокины играют решающую роль в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний, их общей функцией является активация воспалительной клеточной адгезии и инфильтрации лейкоцитов в очаги воспаления. Помимо этого, предполагается, что ключевую роль в развитии воспаления и индукции боли при ИЦ/СБМП играют также тучные клетки [16, 23–25]. Следует отметить, что тучные клетки – это многофункциональные иммунные клетки, которые развиваются от предшественника в костном мозге, мигрируют в периваскулярные пространства ткани и приобретают различные характеристики в результате условий микроокружения. Они встречаются в различном количестве практически во всех тканях, участвуют в первой линии защиты от бактериальных и вирусных антигенов, попадающих в организм, из-за их расположения в коже и в слизистой оболочке [26].

Тучные клетки участвуют в целом ряде патофизиологических процессов. Они продуцируют широкий спектр медиаторов воспаления и других физиологически активных веществ. В частности, активированные тучные клетки могут продуцировать цитокины – ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др. [26]. Тучные клетки взаимодействуют со многими иммунными и неиммунными клетками, они участвуют в защитных реакциях, способны быстро

Таблица 2. Коэффициент корреляции между количеством тучных клеток и уровнем цитокинов

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости
ИЛ-1 β	0	–
ИЛ-6	-0,024	0,1
ИЛ-8	-0,109	0,1
ФНО- α	-0,418	0,02

реагировать на метаболические и иммунные изменения в их микроокружении.

В нескольких сообщениях указывалось, что в образцах ткани мочевого пузыря пациентов с ИЦ/СБМП обнаружено увеличение количества инфильтрированных тучных клеток, причем они обнаруживаются как в эпителии, так и при промывании мочевого пузыря пациентов с ИЦ/СБМП, но не у здоровых индивидов [20, 27–29]. Эти данные позволяют предположить, что заболевание опосредовано иммунной системой и аномалии могут быть вызваны нарушением регуляции воспалительного ответа. При ИЦ/СБМП увеличивается число тучных клеток в мочевом пузыре, и они в основном активируются, поскольку частично или полностью дегранулированы. Таким образом, увеличение количества тучных клеток и их активация в слизистой оболочке мочевого пузыря позволяет предположить, что тучные клетки являются одним из основных факторов, связанных с этиологией данного заболевания.

Тучная клетка является иммунной клеткой, известной своими функциями в защитных реакциях. Их инфильтрация в ткань мочевого пузыря при ИЦ/СБМП была тщательно изучена. Хотя многие исследователи отмечают увеличение плотности тучных клеток, тем не менее встречаются и противоположные сообщения. Так, Y. Akiyama и соавт. [30] при ИЦ/СБМП отмечают, что плотность тучных клеток существенно не различается между образцами ИЦ/СБМП и контрольными образцами без него с аналогичной степенью фонового

Корреляционная связь между количеством тучных клеток в образцах биопсии и уровнем ФНО α в сыворотке крови пациентов с ИЦ/СБМП

воспаления. Авторы считают, что количество тучных клеток не имеет значимости в дифференциальной диагностике ИЦ/СБМП.

Способность тучных клеток к продукции цитокинов позволяет рассматривать их не только как провоспалительные эффекторные клетки, но и как регуляторные компоненты иммунной системы. Анализ корреляции количества тучных клеток с уровнем провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ИЦ/СБМП не выявил сильных связей. В образцах биопсии слизистой мочевого пузыря обнаружена слабая корреляция количества тучных клеток с уровнем ИЛ-8 и умеренная отрицательная корреляция – с уровнем ФНО α , что указывало

на непропорциональную дегрануляцию тучных клеток в ответ на повышенную концентрацию цитокинов в крови. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об участии цитокинов и тучных клеток в патогенезе ИЦ/СБМП.

Заключение

Идентификация цитокинов у пациентов с ИЦ/СБМП может быть использована для улучшения диагностики и критерия исключения при этой патологии. Анализ уровня сывороточных цитокинов и количества тучных клеток является удобным подходом к мониторингу активности воспалительных клеток в ткани мочевого пузыря.

Литература

- Keller J.J., Chen Y.K., Lin H.C. Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU Int.* 2012; 110 (11 Pt C): E903–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11539.x.
- Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости.* 2017; 7 (2): 25–3. DOI: 10.17816/uroved7225-30.
- Ke Q.-S., Kuo H.-C. Pathophysiology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Tzu Chi Med. J.* 2015; 27 (4): 139–44. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2015.09.006>.
- Duh K., Funaro M.G., DeGouveia W., Bahlani S., Pappas D., Najjar S. et al. Crosstalk between the immune system and neural pathways in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Discov. Med.* 2018; 25 (139): 243–50.
- Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern. Med.* 2015; 278 (4): 369–95. DOI: 10.1111/joim.12395.
- Akiyama Y., Morikawa T., Maeda D., Shintani Y., Niimi A., Nomiya A. et al. Increased CXCR3 expression of infiltrating plasma cells in Hunner type interstitial cystitis. *Sci. Rep.* 2016; 24 (6): 28652. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/srep28652>.
- Grover S., Srivastava A., Lee R., Tewari A.K., Te A.E. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. *Ther. Adv. Urol.* 2011; 3 (1): 19–33. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/1756287211398255>.
- Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Varvara G., Murmura G., Saggini A., Potalivo G., Caraffa A. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013; 26 (2): 327–35. DOI: 10.1177/039463201302600206.
- Jiang Y.-H., Peng C.-H., Liu H.-T., Kuo H.-C. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76779. DOI: 10.1371/journal.pone.0076779.
- Peters K.M., Diokno A.C., Steinert B.W. Preliminary study on urinary cytokine levels in interstitial cystitis: does intravesical Bacille Calmette-Guerin treat interstitial cystitis by altering the immune profile in the bladder? *Urology.* 1999; 54 (3): 450–3.
- Peng C.H., Jhang J.F., Shie J.H., Kuo H.C. Down regulation of vascular endothelial growth factor is associated with decreased inflammation after intravesical Onabotulinum toxin A injections combined with hydrodistention for patients with interstitial cystitis – clinical results and immunohistochemistry analysis. *Urology.* 2013; 82 (6): 1452.e1–6. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.003.
- Smaldone M.C., Vodovotz Y., Tyagi V., Barclay D., Philips B.J., Yoshimura N. et al. Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Urology.* 2009; 73 (2): 421–6. DOI: 10.1016/j.urology.2008.07.031.
- World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191–4.
- 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; 140: 203–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)41529-1.
- Bayrak O., Seckiner I., Solakhan M., Karakok M., Erturhan S.M., Yagci F. Effects of intravesical dexamethasone on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology.* 2012; 79: 1023–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.01.025.
- 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.* 2012; 31 (1): 241–6. DOI: 10.1007/s00345-012-0852-y.
- Миркин Я.Б., Карапетян А.В. Интерстициальный цистит: патогенез, диагностика и лечение (часть 2). Экспериментальная и клиническая урология. 2018; 2: 118–22.
- Mishra N.N. Clinical presentation and treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) in India. *Transl. Androl. Urol.* 2015; 4 (5): 512–23. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.05.
- Jhang J.-F., Kuo H.-C. Pathomechanism of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping the heterogeneity of disease. *Int. Neurourol. J.* 2016; 20 (2): S95–104. DOI: 10.5213/inj.1632712.356.
- Liu H.T., Kuo H.C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urol. Sci.* 2015; 26: 225–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.02.002>.
- Gamper M., Viereck V., Eberhard J., Binder J., Moll C., Welter J., Moser R. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24 (12): 2049–57. DOI: 10.1007/s00192-013-2112-0.
- Lamale L.M., Lutgendorf S.K., Zimmerman M.B., Kreder K.J. Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *Urology.* 2006; 68 (4): 702–6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.04.033>.
- Gonzalez E.J., Arms L., Vizzard M.A. The role(s) of cytokines/chemokines in urinary bladder inflammation and dysfunction. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 120525. DOI: 10.1155/2014/120525.
- Ogawa T., Homma T., Igawa Y., Seki S., Ishizuka O., Imamura T. et al. CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 over expression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. *J. Urol.* 2010; 183 (3): 1206–12. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.007.
- Ratner V. The importance of mast cells in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5 (3): 398. DOI: 10.21037/tau.2016.03.19.
- Haidl I.D., Marshall J.S. Human mast cell activation with viruses and pathogen products. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1220: 179–201. URL: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_12.
- Aldenborg F., Fall M., Enerback L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology.* 1986; 58 (3): 411–6.
- Cardamone C., Parente R., Feo G.D., Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol. Lett.* 2016; 178: 10–4. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.07.003.
- Gamper M., Regauer S., Welter J., Eberhard J., Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J. Urol.* 2015; 193 (6): 1994–2000. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.036.
- Akiyama Y., Maeda D., Morikawa T., Niimi A., Nomiya A., Yamada Y. et al. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37 (2): 650–7. URL: <https://doi.org/10.1002/nau.23365>.

References

1. Keller J.J., Chen Y.K., Lin H.C. Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU Int.* 2012; 110 (11 Pt C): E903–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11539.x.
2. Slesarevskaya M.N., Ignashov Yu.A., Kuz'min I.V. Modern approaches to the diagnosis of painful bladder syndrome. *Urologicheskie vedomosti.* 2017; 7 (2): 25–3. DOI: 10.17816/uroved7225-30. (in Russian)
3. Ke Q.-S., Kuo H.-C. Pathophysiology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Tzu Chi Med. J.* 2015; 27 (4): 139–44. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2015.09.006>.
4. Duh K., Funaro M.G., DeGouveia W., Bahlani S., Pappas D., Najjar S., et al. Crosstalk between the immune system and neural pathways in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Discov. Med.* 2018; 25 (139): 243–50.
5. Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern. Med.* 2015; 278 (4): 369–95. DOI: 10.1111/joim.12395.
6. Akiyama Y., Morikawa T., Maeda D., Shintani Y., Niimi A., Nomiya A., et al. Increased CXCR3 expression of infiltrating plasma cells in Hunner type interstitial cystitis. *Sci. Rep.* 2016; 24 (6): 28652. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/srep28652>.
7. Grover S., Srivastava A., Lee R., Tewari A.K., Te A.E. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. *Ther. Adv. Urol.* 2011; 3 (1): 19–33. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/1756287211398255>.
8. Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Varvara G., Murmura G., Saggin A., Potalivo G., Caraffa A., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013; 26 (2): 327–35. DOI: 10.1177/039463201302600206.
9. Jiang Y.-H., Peng C.-H., Liu H.-T., Kuo H.-C. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76779. DOI: 10.1371/journal.pone.0076779.
10. Peters K.M., Diokno A.C., Steinert B.W. Preliminary study on urinary cytokine levels in interstitial cystitis: does intravesical Bacille Calmette-Guerin treat interstitial cystitis by altering the immune profile in the bladder? *Urology.* 1999; 54 (3): 450–3.
11. Peng C.H., Jhang J.F., Shie J.H., Kuo H.C. Down regulation of vascular endothelial growth factor is associated with decreased inflammation after intravesical Onabotulinum toxin A injections combined with hydrodistention for patients with interstitial cystitis – clinical results and immunohistochemistry analysis. *Urology.* 2013; 82 (6): 1452.e1–6. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.003.
12. Smaldone M.C., Vodovotz Y., Tyagi V., Barclay D., Philips B.J., Yoshimura N., et al. Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Urology.* 2009; 73 (2): 421–6. DOI: 10.1016/j.urology.2008.07.031.
13. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191–4.
14. 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; 140: 203–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)41529-1.
15. Bayrak O., Seckiner I., Solakhan M., Karakok M., Erturhan S.M., Yagci F. Effects of intravesical dexamethasone use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology.* 2012; 79: 1023–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.01.025.
16. 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.* 2012; 31 (1): 241–6. DOI: 10.1007/s00345-012-0852-y.
17. Mirkin Ya.B., Karapetyan A.V. Interstitial cystitis: pathogenesis, diagnosis and treatment (part 2). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2018; 2: 118–22. (in Russian)
18. Mishra N.N. Clinical presentation and treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) in India. *Transl. Androl. Urol.* 2015; 4 (5): 512–23. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.05.
19. Jhang J.-F., Kuo H.-C. Pathomechanism of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping the heterogeneity of disease. *Int. Neurourol. J.* 2016; 20 (2): S95–104. DOI: 10.5213/inj.1632712.356.
20. Liu H.T., Kuo H.C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urol. Sci.* 2015; 26: 225–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.02.002>.
21. Gamper M., Viereck V., Eberhard J., Binder J., Moll C., Welter J., Moser R. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24 (12): 2049–57. DOI: 10.1007/s00192-013-2112-0.
22. Lamale L.M., Lutgendorf S.K., Zimmerman M.B., Kreder K.J. Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *Urology.* 2006; 68 (4): 702–6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.04.033>.
23. Gonzalez E.J., Arms L., Vizzard M.A. The role(s) of cytokines/chemokines in urinary bladder inflammation and dysfunction. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 120525. DOI: 10.1155/2014/120525.
24. Ogawa T., Homma T., Igawa Y., Seki S., Ishizuka O., Imamura T., et al. CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 over expression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. *J. Urol.* 2010; 183 (3): 1206–12. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.007.
25. Ratner V. The importance of mast cells in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5 (3): 398. DOI: 10.21037/tau.2016.03.19.
26. Haidl I.D., Marshall J.S. Human mast cell activation with viruses and pathogen products. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1220: 179–201. URL: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_12.
27. Aldenborg F., Fall M., Enerbäck L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology.* 1986; 58 (3): 411–6.
28. Cardamone C., Parente R., Feo G.D., Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol. Lett.* 2016; 178: 10–4. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.07.003.
29. Gamper M., Regauer S., Welter J., Eberhard J., Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J. Urol.* 2015; 193 (6): 1994–2000. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.036.
30. Akiyama Y., Maeda D., Morikawa T., Niimi A., Nomiya A., Yamada Y., et al. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37 (2): 650–7. URL: <https://doi.org/10.1002/nau.23365>.