



## УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ И ЕГО СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ ЛЕЙКОЦИТОВ И ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ЦИСТИТЕ/СИНДРОМЕ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

© Р.Ф. Шолан

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

Для цитирования: Шолан Р.Ф. Уровень фактора роста нервов и его связь с содержанием лейкоцитов и тучных клеток при экспериментальном интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/uroved935-12>

Поступила: 08.07.2019

Одобрена: 12.08.2019

Принята к печати: 16.09.2019

Целью настоящего исследования явилось изучение концентрации фактора роста нервов в моче и крови и содержания лейкоцитов и тучных клеток в ткани мочевого пузыря животных с экспериментальным интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП). ИЦ/СБМП моделировали на 38 кроликах-самках путем введения в мочевой пузырь соляной кислоты (1-я группа), мочи в стенку мочевого пузыря (2-я группа), изотонического раствора натрия хлорида в стенку мочевого пузыря (3-я группа). В 1-е сутки после инициации ИЦ/СБМП отмечено статистически значимое повышение уровня фактора роста нервов в крови по сравнению с контролем у животных всех трех экспериментальных групп, а в моче — у животных 2-й группы. Через 14 сут после инициации ИЦ/СБМП у животных 1-й группы выявлено снижение уровня фактора роста нервов в крови на 29,3 % и повышение в моче на 14,3 %; во 2-й группе — увеличение на 65,5 % ( $p < 0,01$ ) в крови и на 52,7 % ( $p < 0,01$ ) в моче; в 3-й группе — снижение на 30,8 % ( $p < 0,05$ ) в крови и на 30,5 % ( $p < 0,05$ ) в моче. Наибольшее количество лейкоцитов определяли в ткани мочевого пузыря у животных 1-й группы. Инфильтрацию ткани стенки мочевого пузыря тучными клетками наблюдали у животных 1-й и 2-й групп. Выявлены корреляционные связи между уровнем фактора роста нервов в крови и моче и между уровнем фактора роста нервов и количеством лейкоцитов и тучных клеток. **Выводы.** При ИЦ/СБМП уровень фактора роста нервов в крови и моче повышен. Содержание фактора роста нервов в крови и моче коррелирует между собой разнонаправленно. Выраженная инфильтрация тучных клеток наблюдается при повреждении целостности стенки мочевого пузыря. Уровень фактора роста нервов коррелирует с интенсивностью инфильтрации лейкоцитами и тучными клетками ткани мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря; фактор роста нервов; экспериментальная модель; лейкоциты; тучные клетки.

## THE LEVEL OF NERVE GROWTH FACTOR AND ITS RELATIONSHIP WITH THE CONTENT OF LEUKOCYTES AND MAST CELLS IN EXPERIMENTAL INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME

© R.F. Sholan

Republican Treatment and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

For citation: Sholan RF. The level of nerve growth factor and its relationship with the content of leukocytes and mast cells in experimental interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(3):5-12. <https://doi.org/10.17816/uroved935-12>

Received: 08.07.2019

Revised: 12.08.2019

Accepted: 16.09.2019

**Relevance.** Interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) is a debilitating condition of pain and discomfort in the bladder. Due to the limited number of published studies in this area, there is a need for further research. **Objective:** to evaluate the level of nerve growth factor and its relationship with various types of leukocytes and mast cells of the bladder tissue in animals with experimental models of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. **Material and methods.** IC/PBS modeling was performed on 38 female rabbits. The IC/PBS modeling was created by introducing HCl into the bladder (group 1), urine into the wall of the bladder (group 2), and physiological saline (group 3). Nerve growth factor (NGF) was determined by the ELISA method, and white blood cells along with mast cells in tissues

were determined by histological processing. **Results.** A statistically significant high level of NGF in blood and urine was observed on the 1<sup>st</sup> day after IC/PBS initiation in groups 1–3 and in group 2 respectively. Two weeks after the initiation of IC/PBS in animals of group 1 a decrease in the level of FRN in the blood by 29.3% and its increase in urine by 14.3% was observed; in group 2 – an increase by 65.5% ( $p < 0.01$ ) in blood and by 52.7% ( $p < 0.01$ ) in urine was observed and in group 3 – a decrease by 30.8% ( $p < 0.05$ ) in blood and by 30.5% ( $p < 0.05$ ) in urine was observed. The greatest number of leukocytes was determined in the tissue of the bladder in animals of the 1st group. Mast cell infiltration was observed in groups 1 and 2. Correlation between the NGF in blood and urine and between NGF and the number of leukocytes and mast cells was revealed. **Findings.** In IC/PBS, the level of NGF in the blood and urine is increased. Indicators of nerve growth factor in blood and urine are correlated with multidirectional connections. High mast cell infiltration occurs when damage to the integrity of the bladder by urinary toxicity. Nerve growth factor correlates with leukocyte and mast cell infiltration in the bladder tissue. **Conclusion.** During IC/PBS, the level of NGF in the blood and urine is increased. Levels of nerve growth factor in blood and urine are correlated with multidirectional connections. High mast cell infiltration occurs as a response to the damage of the bladder wall integrity caused by urinary toxicity. The level of nerve growth factor correlates with the bladder tissue intensity of infiltration with leukocytes and mast cells.

⊗ **Keywords:** interstitial cystitis/painful bladder syndrome; nerve growth factor; experimental model; white blood cells; mast cells.

## ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальному циститу/синдрому болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) посвящено множество фундаментальных и клинических исследований. Распространенность ИЦ/СБМП составляет 10,6 случая на 100 000 взрослых, при этом значительно чаще заболевание наблюдается у женщин [1]. Ведущие клинические проявления заболевания представлены изнуряющей болью в мочевом пузыре, усиливающейся при его наполнении, и нарушением мочеиспускания [2]. Значимость ИЦ/СБМП определяется не только его высокой частотой, но и существенным ухудшением психоэмоционального состояния и качества жизни больных [3].

Причины возникновения ИЦ/СБМП до конца неизвестны. К возможным патофизиологическим механизмам его развития относят эпителиальную дисфункцию, активацию тучных клеток, нейрогенное воспаление, аутоиммунные процессы и скрытую инфекцию. Диагноз ИЦ/СБМП является «диагнозом исключения», когда другие возможные причины возникновения болей в мочевом пузыре не обнаружены [4]. Значительное число исследований посвящено поиску потенциальных биомаркеров заболевания. Большой интерес в этой связи вызывает определение фактора роста нервов (ФРН). Фактор роста нервов — это секретируемый белок, необходимый для развития периферических сенсорных нейронов [5, 6]. Повышенные уровни ФРН в крови были выявлены у животных при экспериментальном панкреатите и периферических нейропатиях [7]. Доказано, что у взрослых симпатические ганглионарные нейроны способны экспрессировать рецепторы к ФРН, что происходит, в частно-

сти, при хроническом воспалении [8]. Установлено, что при воспалительных заболеваниях нижних мочевых путей повышается уровень ФРН в ткани мочевого пузыря и в моче [6, 9]. Полагают, что одна из возможных причин развития ИЦ/СБМП состоит в активации тучных клеток, количество которых в стенке мочевого пузыря при данном заболевании увеличивается [10]. В различных моделях цистита у мелких лабораторных животных (грызунов) показано достоверное увеличение количества тучных клеток и повышение их функциональной активности [11, 12]. Результаты, полученные в этих и ряде других исследований, свидетельствуют о перспективности их продолжения. Однако количество публикаций, касающихся выявления потенциальных биомаркеров ИЦ/СБМП, особенно на экспериментальных моделях, ограничено и многие вопросы остаются неизученными. Данное обстоятельство определяет актуальность темы настоящего исследования.

*Цель исследования* — оценить уровень ФРН и его связь с содержанием различных типов лейкоцитов и тучных клеток в ткани мочевого пузыря у животных с разными экспериментальными моделями ИЦ/СБМП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование ИЦ/СБМП проведено на 38 белых новозеландских кроликах-самках массой 1500–2000 г. При содержании животных и проведении экспериментальных исследований соблюдали правила по уходу и использованию лабораторных животных (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) [13].

Таблица 1 / Table 1

**Способы моделирования интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря**  
**Methods for modeling interstitial cystitis / painful bladder syndrome**

Группа исследования	Количество животных, <i>n</i>	Способ моделирования интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря
1-я	8	Введение 0,5 % раствора соляной кислоты в мочевой пузырь
2-я	15	Введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного
3-я	7	Введение изотонического раствора натрия хлорида в стенку мочевого пузыря
4-я	8	Интактные (контроль)

ИЦ/СБМП моделировали несколькими способами, в связи с чем животных разделили на четыре группы (табл. 1).

Для моделирования ИЦ/СБМП использовали соляную кислоту (HCl), мочу и изотонический раствор натрия хлорида (NaCl). У животных 1-й группы ИЦ/СБМП вызывали внутрипузырной инстилляцией HCl (0,2 мл 0,5 % HCl). У животных 2-й группы модель ИЦ/СБМП была создана на основе одной из гипотез развития ИЦ, согласно которой к поражению гликозаминогликанового слоя уротелия приводит мочева токсичность [14]. Кроликам выполняли надлобковый разрез, после чего взятую из мочевого пузыря мочу шприцем с иглой 30-го калибра в объеме 0,5 мл вводили под слизистый слой мочевого пузыря. Животным 3-й группы в стенку мочевого пузыря вводили 10 мл 0,9 % NaCl.

Содержание ФРН определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с помощью набора NGF Emax® в крови и моче на аппарате Medispes 6000M (Израиль). Измерения проводили через 1 и 14 сут после моделирования ИЦ/СБМП.

Для оценки содержания клеток крови в тканях животных последних на 14-е сутки после моделирования заболевания умерщвляли путем ведения пентобарбитала в дозе 200 мг/кг. После этого выполняли трансабдоминальный разрез по средней линии и цистэктомии. Образцы ткани мочевого пузыря заключали в парафин; с помощью микротомы готовили срезы толщиной 4 мкм. Затем образцы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки количества лейкоцитов и толуидиновым синим для оценки количества тучных клеток. Для просмотра микропрепаратов использовали световой микроскоп Olympus Vx 50 и систему камер Olympus PM10SP. Каждое поперечное сечение было разделено на 10 участков, уровень лейкоцитов и степень инфильтрации тучных клеток оценивали в каждом

из этих участков с помощью следующей шкалы: 0 — нет экстравазкулярных лейкоцитов и тучных клеток; 1 — менее 20 лейкоцитов и тучных клеток; 2 — 20–45 лейкоцитов и тучных клеток; 3 — более 45 лейкоцитов и тучных клеток. Баллы всех 10 срезов складывали, делили на 30 (максимально возможный балл) и умножали на 100. Баллы по лейкоцитам и тучным клеткам для каждого мочевого пузыря были средними из трех исследованных сечений. Количество лейкоцитов и тучных клеток подсчитывали при оптическом увеличении  $\times 200$  [15, 16].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica for Windows 8.0 и Microsoft Excel. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение среднего. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Корреляционную зависимость между показателями определяли по коэффициенту корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования уровня фактора роста нервов в экспериментальных группах представлены в табл. 2.

Установлено, что содержание ФРН в крови в 1-е сутки после моделирования ИЦ/СБМП было статистически выше во всех экспериментальных группах по сравнению с контролем. Так, в 1-й группе уровень ФРН превышал контрольный на 60,4 % ( $p < 0,01$ ), во 2-й группе — на 71,3 % ( $p < 0,01$ ), в 3-й группе — на 43,9 % ( $p < 0,05$ ). Уровень ФРН в моче в этот период наблюдения лишь во 2-й группе статистически значимо превышал контрольный (на 68,2 %,  $p < 0,01$ ), в других группах различие не было статистически значимым. Через 14 дней после инцициации заболевания содержание ФРН в крови во всех экспериментальных группах по сравнению с контрольной было высоким. В 1-й группе

Таблица 2 / Table 2

Уровень фактора роста нервов в крови и моче экспериментальных животных в 1-е и 14-е сутки после инициации ИЦ/СБМП,  $M \pm \sigma$

The level of nerve growth factor in the blood and urine of experimental animals on the 1<sup>st</sup> and 14<sup>th</sup> day after the initiation of the IC/PBS,  $M \pm \sigma$

Группа	1-е сутки		14-е сутки	
	кровь, нг/мл	моча, нг/мл	кровь, нг/мл	моча, нг/мл
1-я ( $n = 8$ )	17,64 ± 8,43* (10,2; 48,3)	10,51 ± 1,06 (8,5; 13,2)	13,64 ± 0,86* (12,1; 15,3)	12,26 ± 1,83 (9,8; 17,4)
2-я ( $n = 15$ )	24,33 ± 16,30* (6,9; 68)	30,39 ± 27,46* (9,6; 155,1)	70,62 ± 21,63* <sup>**</sup> (42,5; 125,8)	64,26 ± 22,84* <sup>**</sup> (26,4; 155,1)
3-я ( $n = 7$ )	12,47 ± 5,02* (4,7; 21,8)	13,3 ± 1,91 (9,6; 16,6)	9,53 ± 0,95* (7,8; 10,9)	10,19 ± 1,01 (8,5; 12,0)
4-я ( $n = 8$ )	6,99 ± 1,84 (4,3; 9,4)	9,65 ± 0,6 (8,5; 10,7)		

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению со значениями в 4-й (контрольной) группе; \*\* $p < 0,05$  по сравнению со значениями в 1, 3 и 4-й группах, а также со значением на 1-е сутки исследования.

Таблица 3 / Table 3

Содержание лейкоцитов и тучных клеток в стенке мочевого пузыря у экспериментальных животных через 14 суток после инициации ИЦ/СБМП,  $M \pm \sigma$

The level of white blood cells and mast cells in the bladder wall of the experimental animals on the 14<sup>th</sup> day after the initiation of the IC/PBS,  $M \pm \sigma$

Группа	Тип клеток			
	нейтрофилы	лимфоциты	эозинофилы	тучные клетки
1-я ( $n = 8$ )	89,375 ± 14,927** (68; 112)	48,375 ± 7,614* <sup>***</sup> (36; 59)	2,125 ± 3,226* <sup>**</sup> (0; 8)	1,125 ± 1,642 (0; 4)
2-я ( $n = 10$ )	0,866 ± 1,884 (0; 6)	29,866 ± 10,183* <sup>***</sup> (12; 49)	0,333 ± 0,899 (0; 3)	14,200 ± 5,796**** (3; 26)
3-я ( $n = 7$ )	1,428 ± 2,699 (0; 7)	2,285 ± 3,728* (0; 10)	0,142 ± 0,377* (0; 1)	0
4-я ( $n = 7$ )	0	0,375 ± 1,060 (0; 3)	0,375 ± 0,744 (0; 2)	0

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению со значениями в 4-й (контрольной) группе; \*\* $p < 0,001$  по сравнению со значениями во 2-й и 3-й группах; \*\*\* $p < 0,05$  по сравнению со значениями в 3-й и 4-й группах; \*\*\*\* $p < 0,01$  по сравнению со значениями в 1-й группе.

разница с интактными животными составила 48,7 % ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе — 90,1 % ( $p < 0,001$ ), в 3-й группе — 26,6 %. Почти идентичную картину наблюдали при анализе уровня ФРН в моче животных. В 1-й группе по сравнению с 4-й содержание биомаркера в моче было выше на 21,3 %, во 2-й группе — на 85,0 % ( $p < 0,001$ ) и в 3-й группе — на 5,3 %.

Внутригрупповой динамический анализ уровня ФРН в разные периоды исследования (1–14-е сутки) показал, что в 1-й группе уровень биомаркера в крови снизился на 29,3 % и повысился в моче на 14,3 %. Во 2-й группе на 14-е сутки исследования в сравнении с первым днем уровень ФРН повысился на 65,5 % в крови и на 52,7 % в моче ( $p < 0,01$ ). У животных 3-й группы содержание ФРН через 14 дней после инициации заболевания снизилось на 30,8 и 30,5 % в крови и моче соответственно ( $p < 0,05$ ).

Лейкоцитарная инфильтрация тканей стенки мочевого пузыря оказалась наибольшей у животных 1-й группы, в то время как концентра-

ция тучных клеток — у животных 2-й группы (табл. 3).

Среднее число лейкоцитов всех типов в тканях стенки мочевого пузыря у животных 1-й группы статистически значимо превышало таковое во 2, 3 и 4-й группах ( $p < 0,001$ ). Тучные клетки определялись в стенке мочевого пузыря только у животных 1-й и 2-й групп, причем во 2-й группе их количество было значительно и статистически значимо больше.

Исследование связи между содержанием ФРН и количеством лейкоцитов и тучных клеток в стенке мочевого пузыря выявило разнонаправленные тенденции (табл. 4).

У животных 1-й группы выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ФРН в крови и моче и степенью лейкоцитарной инфильтрации стенки мочевого пузыря (нейтрофилами, эозинофилами и лимфоцитами) и положительная корреляционная связь между уровнем ФРН в крови и моче и содержанием тучных клеток в стенке мочевого пузыря. У животных 2-й группы отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь

Таблица 4 / Table 4

**Результаты корреляционного анализа содержания ФРН в крови и моче и количества лейкоцитов и тучных клеток в стенке мочевого пузыря у экспериментальных животных через 14 суток после инициации ИЦ/СБМП**

**The results of a correlation analysis between the NGF level in blood, urine and white blood cells, mast cells count in the bladder wall in experimental animals on the 14 days after the initiation of IC / PBS**

Группа	Типы клеток			
	нейтрофилы ФРН кровь/моча	лимфоциты ФРН кровь/моча	эозинофилы ФРН кровь/моча	тучные клетки ФРН кровь/моча
1-я (n = 8)	-0,864/-0,367	-0,749/-0,805	-0,018/-0,304	+0,013/+0,410
2-я (n = 10)	-0,224/-0,007	-0,481/+0,221	-0,739/+0,520	-0,260/-0,178
3-я (n = 7)	-0,015/+0,331	+0,044/+0,325	+0,523/-0,573	-
4-я (n = 7)	-	-0,507/-0,025	-0,652/-0,563	-

Примечание. ФНР — фактор роста нервов; r — коэффициент корреляции.

уровня ФРН в крови и моче с количеством тучных клеток. Между содержанием лимфоцитов у животных этой группы и уровнем ФРН в крови существовала умеренная отрицательная корреляционная связь и слабая положительная корреляционная связь между содержанием лимфоцитов и уровнем ФРН в моче. У животных 3-й группы обнаружена значимая корреляция уровня ФРН с количеством эозинофилов. У интактных животных содержание ФРН в крови и моче отрицательно коррелировало с концентрацией лимфоцитов и эозинофилов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования позволили выявить повышение концентрации ФРН в крови во всех вариантах модели ИЦ/СБМП уже на 1-е сутки после инициации заболевания. Увеличение уровня биомаркера было особенно выраженным в модели с введением мочи в стенку мочевого пузыря. Наши результаты согласуются с данными других исследований [17]. В ряде сообщений указано на повышение уровня ФРН в тканях мочевого пузыря в экспериментальных моделях ИЦ у крыс [9, 17–19]. Ряд исследователей считает, что воспаление повышает экспрессию ФРН и это имеет существенное патогенетическое значение при развитии ИЦ/СБМП [9, 19].

Установлено, что ФРН способен воздействовать на афферентные волокна мочевого пузыря, отвечает за рост сенсорных нейронов и за нормальную функцию висцеральных сенсорных и моторных нейронов у взрослых [5, 9]. Фундаментальные научные исследования показали, что воспаление вызывает нейропластичность, приводящую к повышению уровня ФРН в ткани мочевого пузыря и инициации ИЦ/СБМП [5, 20].

Клинические и экспериментальные данные указывают на повышение уровня ФРН в ткани мочевого пузыря и моче пациентов с ИЦ/СБМП [5, 9, 18]. Мы также обнаружили повышенный уровень ФРН в моче у животных с различными моделями ИЦ/СБМП, но статистически значимо высокий уровень ФРН отмечался лишь в варианте с введением мочи в стенку мочевого пузыря.

Исследование уровня ФРН в динамике через 1 и 14 суток после инициации ИЦ/СБМП показало статистически значимое повышение его в модели заболевания, полученной путем введения мочи в стенку мочевого пузыря. Увеличение показателя ФРН в крови и моче при ИЦ/СБМП, по-видимому, обусловлено воспалительными компонентами, а выраженное повышение уровня биомаркера у животных с моделью введения мочи в стенку мочевого пузыря — хроническим воспалением и токсичностью компонентов мочи.

В данном исследовании представлены результаты определения содержания лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов) и тучных клеток в ткани мочевого пузыря животных с различными вариантами моделирования ИЦ/СБМП. Высокий уровень инфильтрации тучными клетками выявлен в химической модели (1-я группа, введение НС1 в стенку мочевого пузыря) и модели с мочевой токсичностью (2-я группа, введение мочи в стенку мочевого пузыря). При этом у животных с моделью мочевой токсичности активность тучных клеток статистически значимо превосходила таковую при химическом моделировании заболевания ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что тучные клетки в настоящее время признаны регуляторными и эффекторными клетками как врожденного, так и адаптивного

иммунитета [21]. Их многообразные функции зависят от их способности реагировать на различные стимулы и секретировать биологически активные продукты с провоспалительными, противовоспалительными и/или иммунодепрессивными свойствами. Тучные клетки играют важную роль в аллергическом воспалении, опосредованном иммуноглобулинами. Как врожденные иммунные защитники, тучные клетки распознают микробные агенты (бактериальные, вирусные, паразитарные и грибковые) и эндогенные факторы, возникающие в результате повреждения клеток [21]. Вероятно, этим и объясняется отсутствие инфильтрации тучных клеток у кроликов 3-й и 4-й групп наблюдения. В то же время статистически значимая активность тучных клеток у животных 2-й группы может свидетельствовать о том, что при этом варианте моделирования уретерий мочевого пузыря повреждается более сильно и тучные клетки реагирует на это высокой инфильтрацией.

## ВЫВОДЫ

У животных с экспериментальным ИЦ/СБМП, вызванным введением HCl в полость мочевого пузыря и NaCl и мочи в подслизистую оболочку стенки мочевого пузыря, установлено статистически достоверное повышение уровня ФРН в крови. Статистически значимое повышение уровня ФРН в моче отмечено при моделировании ИЦ/СБМП путем введения мочи в стенку мочевого пузыря ( $p < 0,001$ ). Значения ФРН в крови и моче коррелируют между собой разнонаправленными связями. Высокая инфильтрация тучных клеток наблюдается при повреждении целостности мочевого пузыря вследствие мочевой токсичности. Выявлены корреляционные взаимосвязи ФРН с инфильтрацией лейкоцитов и тучных клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(6):1341-1359. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4364-2>.
2. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., и др. Расстройства мочеиспускания у больных с синдромом хронической тазовой боли и лейкоплакией мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 5–10. [Al-Shukri SKh, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, et al. Disorders of urination in patients with chronic pelvic pain syndrome and bladder leukoplakia. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(2):5-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved625-10>.
3. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А. Особенности симптоматики и психоэмоционального статуса у женщин с синдромом хронической тазовой боли // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 16–19. [Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Ignashov YuA. Characteristics of symptoms and psychosomatic status in women with chronic pelvic pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(3):16-19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved5316-19>.
4. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 25–30. [Slesarevskaya MN, Ignashov YuA, Kuzmin IV. Current approaches to the diagnostic of bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(2):25-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7225-30>.
5. Vivas O, Kruse M, Hille B. Nerve growth factor sensitizes adult sympathetic neurons to the proinflammatory peptide bradykinin. *J Neurosci*. 2014;34(36):11959-11971. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI>.
6. Kuo HC. Potential urine and serum biomarkers for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2014;21 Suppl1:34-41. <https://doi.org/10.1111/iju.12311>.
7. Peleshok JC, Ribeiro-da-Silva A. Neurotrophic factor changes in the rat thick skin following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Mol Pain*. 2012;8:1. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-1>.
8. Longo G, Osikowicz M, Ribeiro-da-Silva A. Sympathetic fiber sprouting in inflamed joints and adjacent skin contributes to pain-related behavior in arthritis. *J Neurosci*. 2013;33(24):10066-10074. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5784-12.2013>.
9. Qu HC, Zhang W, Yan S, et al. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106321>.
10. Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast cell-mediated mechanisms of nociception. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):29069-29092. <https://doi.org/10.3390/ijms161226151>.
11. Boudes M, Uvin P, Kerselaers S, et al. Functional characterization of a chronic cyclophosphamide-induced overactive bladder model in mice. *Neurol Urodyn*. 2011;30(8):1659-1665. <https://doi.org/10.1002/nau.21180>.
12. Lv J, Huang Y, Zhu S, et al. MCP-1-induced histamine release from mast cells is associated with development of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in rat models. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:358184. <https://doi.org/10.1155/2012/358184>.
13. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. – 8-е изд. / Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – М.: Ирбис, 2017. – 336 с.

- [Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals. 8<sup>th</sup> ed. Translated from English ed. by I.V. Belozertseva, D.V. Blinov, M.S. Krasil'shchikova. Moscow: Irbis; 2017. 336 p. (In Russ.)]
14. Sand PK. Proposed pathogenesis of painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *J Reprod Med*. 2006;51(3 Suppl):234-240.
  15. Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, et al. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. *J Urol*. 1999;162(1):231-236. <https://doi.org/10.1097/00005392-199907000-00073>.
  16. Bayrak O, Seckiner I, Solakhan M, et al. Effects of intravesical dexamethasone use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology*. 2012;79(5):1023-1026. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.025>.
  17. Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(2):101-110. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0408>.
  18. Liu H-T, Kuo H-C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/ bladder pain syndrome. *Urological Science*. 2015;26(4):225-229. <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.02.002>.
  19. Furuta A, Yamamoto T, Igarashi T, et al. Bladder wall injection of mesenchymal stem cells ameliorates bladder inflammation, overactivity, and nociception in a chemically induced interstitial cystitis-like rat model. *Int Urogynecol J*. 2018;29(11):1615-1622. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3592-8>.
  20. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res*. 2016;9:373-383. <https://doi.org/10.2147/JPR.S89061>.
  21. Wang X, Liu W, O'Donnell M, et al. Evidence for the role of mast cells in cystitis-associated lower urinary tract dysfunction: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain research network animal model study. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168772>.

**Сведения об авторе:**

**Шолан Рашад Фархад оглы** — д-р филос. по медицине, заведующий, отделение почечных болезней и трансплантологии. Республиканский лечебный и диагностический центр Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан. E-mail: ittihaz@yahoo.com.

**Information about the author:**

**Sholan Rashad Farhad ogly** — MD, PhD, Head of the Department of Renal Diseases and Transplantology. Republican Treatment and Diagnostic Center, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan. E-mail: ittihaz@yahoo.com.