

© Р.Ф. Шолан, 2019

УДК 616.155.3-018.1:616.62-002-009.7

DOI 10.21886/2308-6424-2019-7-4-20-28

ISSN 2308-6424

## Уровень эпидермального фактора роста и его связь с лейкоцитами и тучными клетками при экспериментальном интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря

Рашад Ф. Шолан

Республиканский лечебный диагностический центр МЗ Азербайджанской Республики  
AZ1069, Республика Азербайджан, Баку, пр-т. Тбилисский, д. 147

**Введение.** Причины и механизмы интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) остаются недостаточно изученными, патогенез заболевания все ещё не ясен, и этиология чётко не определена. Большой интерес вызывает роль эпидермального фактора роста (ЭФР). В связи со сложностью патогизиологии ИЦ/СБМП используются ряд моделей на животных, чтобы лучше понять механизмы этого заболевания.

**Цель исследования.** Определить уровень эпидермального фактора роста и его ассоциации с лейкоцитами и тучными клетками в тканях мочевого пузыря у животных с экспериментальными моделями интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря.

**Материалы и методы.** Моделирование ИЦ/СБМП проведено на 29 белых новозеландских кроликах-самках, которых разделили на 4 группы. ЭФР определяли в крови и моче методом иммуноферментного анализа (ИФА). Клеточные изменения в тканях определяли гистологическим методом.

**Результаты.** Высокий уровень ЭФР в моче выявлялся в 1 и 2 группе, превышающий показатель интактной группы на 33,3% ( $p < 0,05$ ) и 34,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. В 1 группе спустя 14 дней ЭФР снизился в крови на 16,2%, в моче – на 35,5% ( $p < 0,05$ ). Во 2 группе уровень ЭФР повысился в крови (на 61,2%,  $p < 0,01$ ), в моче (на 28,7%). Наибольшее количество лимфоцитов выявлено у животных 2 группы ( $p < 0,001$ ). Тучные клетки определялись лишь в 1 и 2 группах, причем в последней их число было больше ( $p < 0,001$ ), чем в 1 группе. Сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между значением ЭФР в крови и тучными клетками, а также между уровнем ЭФР в моче и эозинофилами в 1 группе. Во 2 группе отмечалась прямая слабая связь между концентрацией ЭФР в моче и количеством лимфоцитов и тучными клетками.

**Выводы.** Получено статистически значимое повышение ЭФР в крови и моче у животных с моделированным ИЦ/СБМП путем введения мочи в стенку мочевого пузыря. Этот вариант моделирования способствовал активизации тучных клеток в тканях мочевого пузыря. Выявлена ассоциация ЭФР с тучными клетками. Изменения уровней ЭФР могут быть связаны с ИЦ/СБМП.

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря; эксперимент; кролики; мочевой пузырь; эпидермальный фактор роста; лейкоциты; тучные клетки

**Раскрытие информации:** Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила в редакцию:** 01.09.2019. **Принята к публикации:** 11.11.2019. **Опубликована:** 26.12.2019.

**Автор для связи:** Рашад Фархад оглы Шолан; тел.: +9 (94557) 740-8-14; e-mail: drrashad@hotmail.com

**Для цитирования:** Шолан Р.Ф. Уровень эпидермального фактора роста и его связь с лейкоцитами и тучными клетками при экспериментальном интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2019;7(4):20-28. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-20-28>

## The Level of Epidermal Growth Factor and Its Relationship with Leukocytes and Mast Cells in Experimental Interstitial Cystitis / Painful Bladder Syndrome

Rashad F. Sholan

Republican Medical Diagnostic Center  
AZ1069, Republic of Azerbaijan, Baku city, 147 Tbilissy ave

**Introduction.** The causes and mechanisms of interstitial cystitis / painful bladder syndrome (IC / PBS) remain poorly understood. The pathogenesis and the etiology of the disease is still not clearly defined. Of great interest is the role of epidermal growth factor (EGF). Due to the complexity of the pathophysiology of IC / PBS, several animal models are used to better understand the mechanisms of this disease.

**Purpose of the study.** to determine the level of epidermal growth factor (EGF) and its association with leukocytes and mast cells of the bladder tissue in animals with experimental models of interstitial cystitis / painful bladder syndrome.

**Materials and methods.** IC / PBS modeling was carried out on 29 individuals of white New Zealand female rabbits, which were divided into 4 groups. EGFs were determined in blood and urine by ELISA. Cellular changes in tissues were assessed by histological method.

**Results.** A high level of EGF in urine was detected in groups 1 and 2, exceeding the intact group by 33.3% ( $p < 0.05$ ) and 34.6% ( $p < 0.05$ ), respectively. In group 1, after 14 days, EGF decreased in blood by 16.2%, in urine - by 35.5% ( $p < 0.05$ ). In group 2, the level of EGF increased in blood (by 61.2%,  $p < 0.01$ ), in urine (by 28.7%). The greatest number of lymphocytes was detected in animals of the group 2 ( $p < 0.001$ ). Mast cells were determined only in groups 1 and 2, and in the latter their number was greater ( $p < 0.001$ ) than in group 1. A strong correlation was found between the value of EGF in the blood and mast cells, as well as between the level of EGF in the urine and eosinophils in group 1. In group 2, there was a direct weak relationship between the concentration of EGF in the urine and the number of lymphocytes and mast cells

**Conclusion.** A statistically significant increase of EGF in blood and urine was obtained in animals with simulated IC / PBS by introducing urine into the wall of the bladder. This modeling option contributed to the activation of mast cells of the bladder tissue. The association of EGF with mast cells in IC / PBS was revealed. Changes in EGF levels may be associated with IC / PBS.

**Key words:** interstitial cystitis / painful urinary syndrome; experiment; rabbits; bladder; epidermal growth factor; white blood cells; mast cells

**Disclosure:** The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

**Received:** 01.09.2019. **Accepted:** 11.11.2019. **Published:** 26.12.2019.

**For correspondence:** Rashad F. Sholan; tel.: +9 (94557) 740-8-14; e-mail: drrashad@hotmail.com

**For citation:** Sholan R.F. The level of epidermal growth factor and its relationship with leukocytes and mast cells in experimental interstitial cystitis / painful bladder syndrome. *Urology Herald*. 2019;7(4):20-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-20-28>

## Введение

Интерстициальный цистит или синдром болезненного мочевого пузыря является одним из распространённых урологических заболеваний, характеризующийся частотой и императивностью мочеиспускания, хронической болью в мочевом пузыре и истончением или изъязвлением слизистой мочевого пузыря [1-3]. Патофизиология интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря может включать хроническое воспаление, повышенный апоптоз, дисфункцию уротелия и сенсibilизацию центральной нервной системы [4, 5]. Однако, несмотря на многочисленные исследования интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря, его причины и механизмы остаются недостаточно изученными. Патогенез заболевания все ещё не ясен, и этиология чётко не определена [2, 6, 7].

К сожалению, диагноз интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря ставится на основе оценки симптомов па-

циента. Однако вызывает большой интерес роль биомаркеров мочи в оценке интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря, одним из которых является эпидермальный фактор роста [8]. Высокие концентрации эпидермального фактора роста могут быть обнаружены в моче. На основании экспериментов *in vitro* было высказано предположение, что мочевой эпидермальный фактор роста происходит из ультрафильтрата. Однако *in vivo* у крыс и людей было показано, что мочевой эпидермальный фактор роста в основном вырабатывается почками. Полагают, что экскреция эпидермального фактора роста с мочой отражает продукцию его почками [8]. Снижение концентрации этого фактора в моче наблюдали при диабетической нефропатии, IgA-нефропатии, поликистозных заболеваниях почек у взрослых и у детей с хронической почечной недостаточностью, у детей с неблагоприятным течением хронического пиелонефрита [9, 10]. Считается, что концентрация эпидермального фактора роста в моче может служить сурrogатным маркёром регенерации почечных ка-

нальцев, отражая их способность реагировать на будущие острые или хронические повреждения [9]. По результатам немногочисленных исследований концентрация эпидермального фактора роста в моче снижается с возрастом [9].

В связи со сложностью патофизиологии интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря используются ряд моделей на животных, чтобы лучше понять механизмы, лежащие в основе этого заболевания. Моделирование часто создаётся путём внутривезикулярной инстилляции протамина сульфата, введением циклофосамида и др. [11]. На протяжении более двух десятилетий в исследованиях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря активно использовались модели животных с аутоиммунным воспалением мочевого пузыря [12, 13]. Исследования на животных показали, что за воспаление мочевого пузыря и боль в различных моделях ответственны тучные клетки [12]. Однако, несмотря на эти исследования, роль тучных клеток, связанных с циститом, не была идентифицирована.

Данные гистопатологии мочевого пузыря выявили роль клеточно-опосредованных иммунных механизмов в интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря, что не исключают того, что аутоиммунное воспаление, вероятно, является компонентом патофизиологии в подгруппах пациентов с этим заболеванием [14].

Таким образом, хотя эпидермальный фактор роста, как один из трёх биомаркеров выявлен в моче пациентов с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря, но клиническая значимость различий в уровнях эпидермального фактора роста в настоящее время неясна.

**Цель исследования** – определение уровня эпидермального фактора роста и его ассоциации с лейкоцитами и тучными клетками в тканях мочевого пузыря у животных с экспериментальными моделями интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря.

## Материалы и методы

Моделирование ИЦ/СБМП проведено на 29 белых новозеландских кроликах-самках массой 1500-2000 г. При содержании животных и проведении экспериментальных исследований соблюдали правила по уходу и использования лабораторных животных (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) [15].

Моделирование ИЦ/СБМП на кроликах было создано несколькими путями, в связи с чем животных разделили на 4 группы (табл. 1).

Животных подвергали воздействию протамина сульфата, мочи, физ. раствора (NaCl). У животных 1 группы интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря был вызван внутривезикулярной инстилляцией протамин сульфата (10 мг). У животных 2 группы модель этого заболевания создана на основе одной из этиологических теорий интерстициального цистита, согласно которой к поражению гликозаминогликанового слоя приводит мочевиная токсичность [16]. Кроликам был сделан надлобковый разрез, после чего взятая из мочевого пузыря моча шприцем с иглой 30-го калибра в объёме 0,5 см<sup>3</sup> введена под слизистый слой мочевого пузыря. Животным 3 группы в стенку мочевого пузыря вводили 10 мл NaCl. После введения мочи в стенку мочевого пузыря через 14 дней у кроликов отмечалась вялость, об интерстициальном цистите судили по

**Таблица 1. Группы кроликов с моделированным ИЦ/СБМП**

**Table 1. Groups of rabbits with simulated IC / BPS**

№ группы исследования Study Group No.	Количество животных, n The number of animals, n	Моделирование ИЦ/СБМП Modeling IC / BPS
1 группа Group 1	5	введение протамина сульфата в полость мочевого пузыря administration of protamine sulfate into the bladder cavity
2 группа Group 2	10	введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного administration of urine taken from the animal's bladder into the bladder wall
3 группа Group 3	7	введение 0,9% раствора NaCl в стенку мочевого пузыря administration of sol. NaCl 0.9% into the bladder wall
4 группа Group 4	7	ничего не введено without administration

цистоскопической картине, полученной при проведении цистоскопии.

Эпидермальный фактор роста определяли в крови и моче твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с помощью набора EGF (Cusabio Biotech Co., Ltd., Китай). Измерения проводили через 1 и 14 дней после создания экспериментальной модели.

Для оценки клеток в тканях, животных после 14 дней умерщвляли пентобарбиталом в дозе по 200 мг/кг. После этого их рассекали с помощью трансабдоминального разреза по средней линии и выполняли цистэктомию. Взятые образцы ткани мочевого пузыря заключали в парафин; с помощью микротомы готовили срезы толщиной 4 мкм. Затем образцы окрашивали гематоксилин-эозином для оценки количества лейкоцитов и толуидиновым синим для оценки тучных клеток. Для просмотра микропрепаратов использовали световой микроскоп Olympus Bx 50 и систему камер Olympus PM10SP. Каждое поперечное сечение было разделено на 10 участков, лейкоциты и инфильтрация тучных клеток оценивали в каждом из 10 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 3 исследо-

ванных сечений. Подсчет лейкоцитов и тучных клеток проводили при оптическом увеличении  $\times 200$  [17, 18].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Statistica for Windows 8.0» и «Microsoft Excel». Рассчитаны среднее значение (average), стандартное отклонение среднего (Standard Deviation). Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Корреляционную зависимость между показателями рассчитывали по коэффициенту корреляции Пирсона.

## Результаты

Результаты исследования уровня эпидермального фактора роста в экспериментальных группах представлены в таблице 2.

Согласно данным исследования, через день после моделирования уровень эпидермального фактора роста в крови в экспериментальных группах относительно интактной группы существенно не различался. Значительных различий этого фактора в крови между моделями интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря также не отмечалось. Сравнительно высокий уровень эпидермального фактора роста в моче выявлялся у кроликов 1 и 2 группы, который превышал показатель интактной группы на 33,3% ( $p < 0,05$ ) и 34,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. У животных 3 группы концентрация этого показателя в моче в сравнении с интактной

**Таблица 2.** Уровень эпидермального фактора роста в крови и моче в группах обследования в течение эксперимента

**Table 2.** The level of epidermal growth factor in the blood and urine in the survey groups during the experiment

Группы Groups	1 сутки / day 1		14 сутки / day 14	
	Кровь, пг/мл Blood, pg / ml	Моча, пг/мл Urine, pg / ml	Кровь, пг/мл Blood, pg / ml	Моча, пг/мл Urine, pg / ml
	M $\pm$ m, [LQ; UQ]	M $\pm$ m, [LQ; UQ]	M $\pm$ m, [LQ; UQ]	M $\pm$ m, [LQ; UQ]
1 (n=5)	29,1 $\pm$ 8,0 [15,4; 43,2]	19,96 $\pm$ 3,61* [13,8; 23,4]	24,38 $\pm$ 4,46 [17,2; 35,0]	12,88 $\pm$ 0,78** [11,6; 14,1]
2 (n=10)	30,08 $\pm$ 11,56 [8,7; 56,2]	20,35 $\pm$ 4,47* [11,6; 33,0]	77,48 $\pm$ 62,26*.* [37,9; 388,8]	26,2 $\pm$ 2,78* [20,8; 33,0]
3 (n=7)	27,67 $\pm$ 12,06 [9,2; 44,2]	12,76 $\pm$ 2,42 [6,7; 16,5]	11,06 $\pm$ 1,62*.* [8,7; 15,4]	11,36 $\pm$ 2,47 [6,7; 14,7]
4 (n=7)	28,63 $\pm$ 13,24 [4,6; 41,5]	13,31 $\pm$ 5,59 [5,6; 24,5]		

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий с 4 (контрольной) группой; \*\* – значимость различий между сроками исследования ( $p < 0,05-0,001$ )

**Notes:** \* – statistical significance of differences with group 4 (control); \*\* – significance of differences between the study periods ( $p < 0.05-0.001$ )



группой была незначительно снижена. Спустя 14 дней наиболее высокий уровень эпидермального фактора роста в крови и в моче определялся у животных 2 группы. У кроликов этой группы содержание эпидермального фактора роста в крови в сравнении с интактными животными было выше на 63,1% ( $p<0,01$ ), в 3 группе уровень ЭФР был ниже на 61,3% ( $p<0,01$ ). В данный срок наблюдения значение эпидермального фактора роста в моче в 1 и 3 группах было незначительно ниже интактной группы, а во 2 группе, напротив, выше на 49,2% ( $p<0,05$ ). Сравнительный анализ уровня эпидермального фактора роста в группах через 1 и 14 дней показал снижение его концентрации в крови и в моче в 1 группе спустя 14 дней соответственно на 16,2% и 35,5% ( $p<0,05$ ). Во 2 группе уровень эпидермального фактора роста повысился, причём, как в крови (на 61,2%,  $p<0,01$ ), так и в моче (на 28,7%). В 3 группе динамика значения эпидермального фактора роста показала снижение в крови (на 50,2%,  $p<0,05$ ) и в моче (на 12,3%).

При определении коэффициента корреляции в экспериментальных моделях между величинами эпидермального фактора роста в крови и моче выявлены положительные связи (рис. 1).

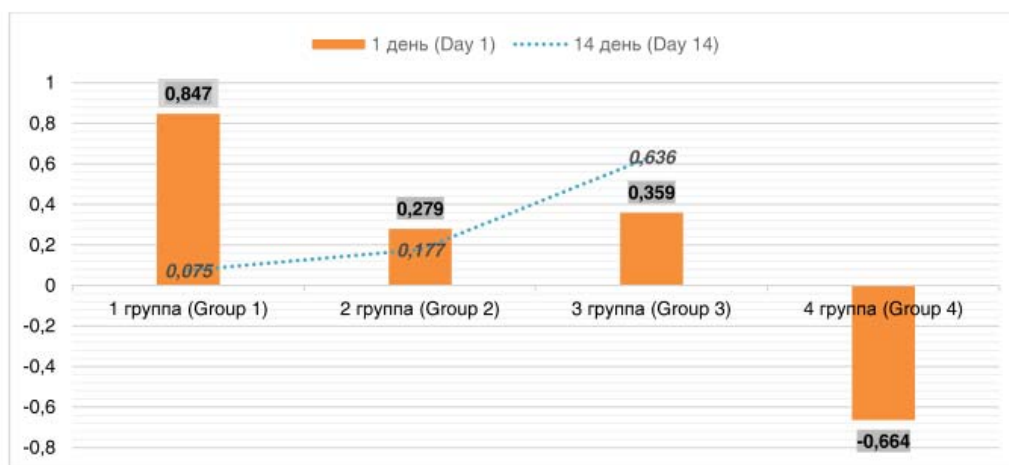
Исследование в динамике свидетельствовало о снижении высокой прямой корреляции в 1 группе, наблюдаемой через день после моделирования, до очень слабой после 14 дней; во 2 группе корреляционная связь также ослаблялась, тогда как в 3 группе отмечалось усиление взаимосвязи от умеренной до заметной. В группе интактных животных показатели эпидермаль-

ного фактора роста в крови и моче коррелировали обратной умеренной связью.

Исследование уровня типов лейкоцитов показало, что наибольшее количество нейтрофилов и эозинофилов определялось в ткани мочевого пузыря у животных 1 группы (табл. 3).

Среднее число нейтрофилов и эозинофилов в этой группе статистически значимо превышало таковой во 2 и 3 группе, а также в 4 группе ( $p<0,001$ ). Наибольшее количество лимфоцитов выявлено у животных 2 группы, что статистически значимо ( $p<0,001$ ) выше, чем в остальных группах. Тучные клетки определялись лишь в 1 и 2 группах, причем в последней их число статистически значимо было больше ( $p<0,001$ ), чем в 1 группе.

В 1 группе отмечалась положительная корреляция уровня эпидермального фактора роста в крови, в моче – отрицательная корреляция со всеми типами лейкоцитов и тучными клетками (табл.4). При этом сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между значением эпидермального фактора роста в крови и тучными клетками, а также между его уровнем в моче и эозинофилами. Во 2 группе исследования умеренная отрицательная связь обнаруживалась между концентрацией эпидермального фактора роста в моче и количеством нейтрофилов. У животных этой группы отмечалась прямая слабая связь между концентрацией эпидермального фактора роста в моче и количеством лимфоцитов и тучными клетками. В 3 группе уровень эпидермального фактора роста в крови практически не коррелировал с лейкоцитами, лишь умеренная положительная связь отмечалась между его



**Рисунок 1.** Коэффициент корреляции ( $r$ ) между показателями эпидермального фактора роста в крови и моче в группах исследования

**Figure 1.** Correlation coefficient ( $r$ ) between values of epidermal growth factor in blood and urine in study groups

**Таблица 3. Среднее количество лейкоцитов и тучных клеток в группах**  
**Table 3. The average number of leukocytes and mast cells in study groups**

Группы Groups	Типы клеток / Cell type			
	Нейтрофилы <i>Neutrophils</i> M ± m, [LQ; UQ]	Лимфоциты <i>Lymphocytes</i> M ± m, [LQ; UQ]	Эозинофилы <i>Eosinophils</i> M ± m, [LQ; UQ]	Тучные клетки <i>Mast cells</i> M ± m, [LQ; UQ]
1 (n=5)	50,625±11,147** [38; 69]	16,875±5,330* [9; 25]	5,625±3,777*** [0; 11]	0,25±0,707 [0; 2]
2 (n=10)	0,866±1,884 [0; 6]	29,866±10,183*** [12; 49]	0,333±0,899 [0; 3]	14,200±5,796** [3; 26]
3 (n=7)	1,428±2,699 [0; 7]	2,285±3,728* [0; 10]	0,142±0,377 [0; 1]	0
4 (n=7)	0	0,375±1,060 [0; 3]	0,375±0,744 [0; 2]	0

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий с 4 (контрольной) группой; \*\* – значимость различий между сроками исследования ( $p < 0,05$ – $0,001$ )

**Notes:** \* - statistical significance of differences with group 4 (control); \*\* - significance of differences between the study periods ( $p < 0.05$ – $0.001$ )

**Таблица 4. Коэффициент корреляции (r) эпидермального фактора роста с лейкоцитами и тучными клетками после 14 дней**

**Table 4. Correlation coefficient (r) of epidermal growth factor with white blood cells and mast cells after 14 days**

Группы Groups	Типы клеток / Cell type			
	Нейтрофилы кровь/моча <i>Neutrophils</i> blood / urine	Лимфоциты кровь/моча <i>Lymphocytes</i> blood / urine	Эозинофилы кровь/моча <i>Eosinophils</i> blood / urine	Тучные клетки кровь/моча <i>Mast cells</i> blood / urine
1 (n=5)	+0,391/-0,123	+0,255/-0,424	+0,459/-0,706	+0,928/-0,250
2 (n=10)	-0,127 /-0,456	-0,150/+0,242	-0,166/ -0,168	+0,002/+0,266
3 (n=7)	-/+0,010	+0,029/+0,119	-/+0,488	-
4 (n=7)	-	+0,434/-0,194	+0,434/-0,194	-

содержанием в моче и эозинофилами. У контактных кроликов определялась положительная умеренная корреляция эпидермального фактора роста с лимфоцитами и эозинофилами, причём с одинаковым значением в крови и моче.

### Обсуждение

Таким образом, наиболее выраженные изменения уровня эпидермального фактора роста в крови и моче выявлены в группе модели интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря, созданной путём введения мочи из мочевого пузыря в его стенку. Нужно отметить, что эпидермальный фактор роста от-

носится к группе факторов роста (цитокины) и представляет собой полипептид с молекулярной массой 6000, был впервые выделен в 1975 году [19]. Установлено, что эпидермальный фактор роста стимулирует рост, пролиферацию и дифференцировку клеток путём связывания со своим рецептором [9]. Показано, что эпидермальный фактор роста – это мощный митоген, стимулирует синтез мРНК, ДНК и белков эпителиальных клеток. Он локально продуцируется в нескольких тканях, таких как петля Генле и дистальные извитые канальцы в почках. В почках эпидермальный фактор роста участвует в восстановлении почечных тканей [9]. На модели острой почечной недостаточности на животных он оказался мощ-

ным стимулятором роста, регенерируя почечные канальцевые клетки и ускоряя восстановление нормальной функции почек [9]. Эпидермальный фактор роста защищает слизистую оболочку от повреждений, вызванных стрессом или различными некротизирующими агентами, такими как этанол [14].

Учитывая, что эпидермальный фактор роста является митогеном уротелиальных и гладкомышечных клеток и усиливают пролиферацию, а также является продуктом многих эпителиальных клеток [8], можно предположить, что повреждение глюкозаминогликанового слоя мочевого пузыря, который имел место при создании модели путём введения мочи в стенку мочевого пузыря, способствует повышению уровня эпидермального фактора роста, который стимулирует клеточную пролиферацию. Длительность такого состояния мочевого пузыря ещё более усиливает корреляционную связь между уровнем этого фактора в крови и моче, о чем свидетельствует коэффициент корреляции во 2 варианте экспериментальной модели после 14 дней исследования. У животных этой экспериментальной группы отмечалась высокая инфильтрация тучных клеток в ткани. В модели интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, созданной путём введения в полость мочевого пузыря протамин сульфата, активация тучных клеток была незначительной.

Известно, что тучные клетки развивают фундаментальную защитную и иммунорегуляторную функцию, особенно на границе слизистой оболочки, способствуют врожденному и приобретенному иммунитету и являются важными эффекторными клетками в защите хозяина. Активация тучных клеток вызывает дегрануляцию и высвобождение медиаторов воспаления, включая, цитокины [14]. Универсальность тучных клеток подразумевает, что они могут быть акти-

вированы различными механизмами. Считается, что тучные клетки играют важную роль в интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря, поскольку во многих случаях наблюдается увеличение количества тучных клеток в мочевом пузыре [14]. Исследования на животных показали, что тучные клетки незаменимы для развития воспаления мочевого пузыря и боли, наблюдаемой при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря [12].

В данном исследовании мы моделировали интерстициальный цистит/синдром мочевого пузыря введением в мочевой пузырь протамин сульфата, в стенку мочевого пузыря мочи и NaCl. Согласно нашим данным, тучные клетки в ткани мочевого пузыря существенно активизировались под воздействием мочевой токсичности.

### Заключение

Настоящее исследование демонстрирует статистически значимое повышение эпидермального фактора роста в крови и моче у животных с моделированным интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря путём введения мочи в стенку мочевого пузыря. Этот вариант моделирования способствовал активизации тучных клеток ткани мочевого пузыря. Выявлена ассоциация эпидермального фактора роста с тучными клетками при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря. Полученные данные показывают, что изменения уровней эпидермального факторов роста могут быть связаны с интерстициальным циститом/синдромом мочевого пузыря. Мы считаем, что выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на причинно-следственные связи

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Матвеева Б.П. М.: 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
2. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015;193(5):1545-1553. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.086
3. Gupta P, Gaines N, Sirls LT, Peters KM. A multidisciplinary approach to the evaluation and management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an ideal model of care. *Transl Androl Urol.* 2015;4(6):611-619. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.10

### REFERENCES

1. 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
2. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015;193(5):1545-1553. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.086
3. Gupta P, Gaines N, Sirls LT, Peters KM. A multidisciplinary approach to the evaluation and management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an ideal model of care. *Transl Androl Urol.* 2015; 4(6):611-619. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.10

4. Mullins C, Bavendam T, Kirkali Z, Kusek JW. Novel research approaches for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: thinking beyond the bladder. *Transl Androl Urol.* 2015;4(5):524-533. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.08.01
5. Jhang JF, Kuo HC. Pathomechanism of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Mapping the Heterogeneity of Disease. *Int Neurourol J.* 2016;20(Suppl 2):S95-104. DOI: 10.5213/inj.1632712.356
6. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *International Journal of Urology.* 2019;26(1s1):12-15. DOI: 10.1111/iju.13985
7. Lamb LE, Janicki JJ, Bartolone SN, Peters KM, Chancellor MB. Development of an interstitial cystitis risk score for bladder permeability. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185686. DOI: 10.1371/journal.pone.0185686
8. Keay SK, Zhang CO, Shoenfelt J, Erickson DR, Whitmore K, Warren JW, Marvel R, Chai T. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology.* 2001;57(6 Suppl 1):9-14. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01127-x
9. Meybosch S, De Monie A, Anné C, Bruyndonckx L, Jürgens A, De Winter BY, Trouet D, Ledeganck KJ. Epidermal growth factor and its influencing variables in healthy children and adults. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211212. DOI: 10.1371/journal.pone.0211212
10. Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., Говдалюк А.Л., Губка Л.И. Клиническое значение определения эпидермального фактора роста в крови и моче при пиелонефрите у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(5):96-102. eLIBRARY ID: 24639730
11. Buffington T, Ruggieri MR, Klumpp D. Interstitial cystitis: Animal models. In *Bladder Pain Syndrome – An Evolution.* Springer International Publishing. 2017:33-36. DOI: 10.1007/978-3-319-61449-6\_6
12. Bicer F, Altuntas CZ, Izgi K, Ozer A, Kavran M, Tuohy VK, Daneshgari F. Chronic pelvic allodynia is mediated by CCL2 through mast cells in an experimental autoimmune cystitis model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):F103-113. DOI: 10.1152/ajprenal.00202.2014
13. Altuntas CZ, Daneshgari F, Sakalar C, Goksoy E, Gulen MF, Kavran M, Qin J, Li X, Tuohy VK. Autoimmunity to uroplakin II causes cystitis in mice: a novel model of interstitial cystitis. *Eur Urol.* 2012;61(1):193-200. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.028
14. Wang X, Liu W, O'Donnell M, Lutgendorf S, Bradley C, Schrepf A, Liu L, Kreder K, Luo Y. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0168772
15. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. Москва: ИРБИС; 2017.
16. Sand PK. Proposed pathogenesis of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Reprod Med.* 2006;51(3 Suppl):234-240. PMID: 16676918
17. Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, Busser BW, Saban MR, Saban R. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. *J Urol.* 1999;162:231-236. DOI: 10.1097/00005392-199907000-00073
18. Bayrak O, Seckiner I, Solakhan M, Karakok M, Erturhan SM, Yagci F. Effects of intravesical dexpantenol use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal
4. Mullins C, Bavendam T, Kirkali Z, Kusek JW. Novel research approaches for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: thinking beyond the bladder. *Transl Androl Urol.* 2015;4(5):524-533. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.08.01
5. Jhang JF, Kuo HC. Pathomechanism of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Mapping the Heterogeneity of Disease. *Int Neurourol J.* 2016;20(Suppl 2):S95-104. DOI: 10.5213/inj.1632712.356
6. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *International Journal of Urology.* 2019;26(1s1):12-15. DOI: 10.1111/iju.13985
7. Lamb LE, Janicki JJ, Bartolone SN, Peters KM, Chancellor MB. Development of an interstitial cystitis risk score for bladder permeability. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185686. DOI: 10.1371/journal.pone.0185686
8. Keay SK, Zhang CO, Shoenfelt J, Erickson DR, Whitmore K, Warren JW, Marvel R, Chai T. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology.* 2001;57(6 Suppl 1):9-14. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01127-x
9. Meybosch S, De Monie A, Anné C, Bruyndonckx L, Jürgens A, De Winter BY, Trouet D, Ledeganck KJ. Epidermal growth factor and its influencing variables in healthy children and adults. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211212. DOI: 10.1371/journal.pone.0211212
10. Kaladze N.N., Slobodian E.I., Govdalyuk A.L., Gubka L.I. Clinical value of determination of epidermal growth factor in the blood and urine of children with pyelonephritis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2015;60(5):96-102. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24639730
11. Buffington T, Ruggieri MR, Klumpp D. Interstitial cystitis: Animal models. In *Bladder Pain Syndrome – An Evolution.* Springer International Publishing. 2017:33-36. DOI: 10.1007/978-3-319-61449-6\_6
12. Bicer F, Altuntas CZ, Izgi K, Ozer A, Kavran M, Tuohy VK, Daneshgari F. Chronic pelvic allodynia is mediated by CCL2 through mast cells in an experimental autoimmune cystitis model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):F103-113. DOI: 10.1152/ajprenal.00202.2014
13. Altuntas CZ, Daneshgari F, Sakalar C, Goksoy E, Gulen MF, Kavran M, Qin J, Li X, Tuohy VK. Autoimmunity to uroplakin II causes cystitis in mice: a novel model of interstitial cystitis. *Eur Urol.* 2012;61(1):193-200. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.028
14. Wang X, Liu W, O'Donnell M, Lutgendorf S, Bradley C, Schrepf A, Liu L, Kreder K, Luo Y. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0168772
15. *Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals.* Per. from English under the editorship of I.V. Belozertseva, D.V. Blinova, M.S.Krasil'shchikova. Moskva: IRBIS; 2017. (In Russ.).
16. Sand PK. Proposed pathogenesis of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Reprod Med.* 2006;51(3 Suppl):234-240. PMID: 16676918
17. Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, Busser BW, Saban MR, Saban R. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. *J Urol.* 1999;162:231-236. DOI: 10.1097/00005392-199907000-00073
18. Bayrak O, Seckiner I, Solakhan M, Karakok M, Erturhan SM, Yagci F. Effects of intravesical dexpantenol use on lipid



model. *Urology*. 2012;79:1023-1026. DOI: 10.1016/j.urol-ogy.2012.01.025

19. Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(4):1317-1321. DOI: 10.1073/pnas.72.4.1317

#### Сведения об авторе

**Рашад Фархад оглы Шолан** – доктор медицины, доктор философии по медицине; заведующий отделением «Почечные болезни и трансплантология» Республиканского Лечебного Диагностического Центра МЗ Азербайджанской Республики

ORCID iD 0000-0002-1047-167X

e-mail: drrashad@hotmail.com

peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology*. 2012;79:1023-1026. DOI: 10.1016/j.urology.2012.01.025

19. Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(4):1317-1321. DOI: 10.1073/pnas.72.4.1317

#### Information about the author

**Rashad F. Sholan** – M.D., Ph.D. (M); Head, Renal Diseases and Transplantology Division, Republican Medical Diagnostic Center, Republic of Azerbaijan

ORCID iD 0000-0002-1047-167X

e-mail: drrashad@hotmail.com