

УДК 618.173-07:612.17.1+616.62-08.222:159.96

Р.Р. Геворкян

ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ – ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, У ЖЕНЩИН СО СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Успехи современной медицины позволили достичь значительного увеличения продолжительности жизни населения. Поэтому особую актуальность приобретают медицинские аспекты здорового старения и улучшения качества жизни лиц пожилого возраста. Особенно уязвимы представительницы женского пола, находящиеся в периоде климактерия. Как известно, угасание гормонпродуцирующей функции яичников часто ассоциировано с различными состояниями, значительно ухудшающими все аспекты жизни женщины. Климактерические расстройства влекут за собой последовательность патологических процессов – на раннем этапе возникают вегето-сосудистые, эндокринные и психоэмоциональные нарушения, а на более поздних стадиях формируются атрофические изменения кожи и слизистых, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, расстройства урогенитального тракта [1].

Одной из наиболее частых проблем, возникающих у женщин в менопаузе, является стрессовое недержание мочи (СНМ). Согласно данным отечественных исследований, симптомы непроизвольного выделения мочи отмечают 38,6% женского населения Российской Федерации, при этом у 20% женщин проявления инконтиненции носят регулярный характер. Несмотря на широкую распространенность патологии, обращаемость за помощью в нашей стране низкая. Данный факт обусловлен многими причинами – недостаточной осведомленностью пациентов, интимностью проблемы и отношением больных к данной проблеме, как к естественному атрибуту старения [2].

Ведущим патогенетическим механизмом развития стрессового недержания мочи в климактерии большинство специалистов считают угасание функции яичников и снижение продукции эстрогенов. Следует, однако, отметить, что, несмотря на единообразные изменения гормонального фона в постменопаузальном периоде у всех женщин, развитие тех или иных ме-

нопаузальных расстройств часто носит индивидуальный характер. В связи с этим актуальным и перспективным направлением представляется поиск новых диагностических биомаркеров, которые могли бы использоваться как предикторы возникновения симптомов СНМ, а в перспективе и как потенциальные мишени для лечения инконтиненции.

В качестве потенциальных маркерных молекул, безусловно, следует рассмотреть цитокины – факторы иммунной системы, обладающие плеiotропными регуляторными свойствами. Цитокины и хемокины играют существенную роль в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний. Ранее проведенными исследованиями показана значительная роль цитокинов в развитии различных менопаузальных расстройств [3-10]. Хотя патофизиология СНМ остается до конца неясной, можно предположить, что в основе также лежит системный воспалительный компонент с активацией провоспалительных маркеров и подавлением противовоспалительных. В то же время, как показал анализ открытых литературных источников, роль данных факторов в развитии функциональных расстройств нижних мочевыводящих путей изучена мало. А работы, посвященные изучению роли цитокинов в развитии симптомов СНМ у женщин в постменопаузе, вовсе отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить сывороточных уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и интерлейкина-10, у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При выполнении работы всего было обследовано 207 женщин в постменопаузальном пе-

© Р.Р. Геворкян, 2022

© Университетская Клиника, 2022

риоде. Группу исследования составили 150 женщин с впервые выявленным СНМ, преимущественно средней степени тяжести. В группу контроля вошли 57 женщин аналогичного возраста, не имеющих симптомов недержания мочи. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации.

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза (стойкое отсутствие менструаций сроком минимум 12 месяцев), стрессовое недержание мочи, письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: наличие других форм недержания мочи (ургентное, смешанное и др.), инфекций мочевыводящих путей, сопутствующей патологии нижних мочевыводящих путей и органов малого таза (травмы спинного мозга, последствия хирургических вмешательств, опухоли, урогенитальные свищи и др.), аутоиммунной, эндокринной патологии, метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов, витамина D и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.).

Все женщины, входящие в группу исследования и группу контроля, были обследованы лабораторно. Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови. Кровь из вены отбирали в утренние часы (с 8.00 до 10.00) натощак с помощью вакуумных систем для внутривенного забора крови с активатором свертывания. Сывороточные концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Вектор-Бест» (см. табл.).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «MedStat». Расчет описательной статистики осуществлялся с применением непараметрических методов, поскольку характер распределения исследованных выборок отличался от нормального. Описательная статисти-

ка включала расчет медианы, 25% и 75% квартилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения центральных тенденций двух независимых выборок использовали W-критерий Вилкоксона. За уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ центральных тенденций уровней противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных женщин с использованием W-критерия Вилкоксона показал различные результаты для исследованных маркеров. Так, уровень ИЛ-4 у женщин постменопаузального возраста с СНМ, составив 3,0 [1,5; 3,2] пг/мл, достоверно не отличался ($p > 0,05$) от аналогичного показателя здоровых женщин в постменопаузе, у которых уровень цитокина в сыворотке крови имел значение 2,2 [1,7; 3,6] пг/мл (рис. 1.). Анализ показателя интерлейкина-10 выявил, что у женщин постменопаузального возраста, страдающих СНМ, уровень данного маркера в сыворотке крови был достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($p = 0,023$). Сывороточная концентрация ИЛ-10 у пациентов с СНМ составила 4,7 [2,5; 7,1] пг/мл, а в контрольной группе – 5,8 [3,6; 9,7] пг/мл (рис. 2.).

Полученные нами результаты указывают на вероятное участие интерлейкина-10 в патогенезе СНМ у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Влияние иммунных факторов на формирование симптомов менопаузальных расстройств патогенетически обосновано, поскольку эстрогеновые рецепторы представлены, в том числе, на иммунокомпетентных клетках и их предшественниках в костном мозге. Также есть данные, свидетельствующие о том, что экспрессия цитокинов у женщин связана со стадией менструального цикла и уровнем сексуальной активности [11-12]. Обусловленные гормональной перестройкой менопаузальные изменения иммунной регуляции в основном отражаются в усилении продукции активированными Т лимфоцитами провоспалительных цитокинов и угнетении продукции противовоспалительных [3-10]. Данные закономерности достаточно хорошо освещены в ранее проведенных отечественных и зарубежных исследованиях, посвященных изучению постменопаузального остео-

Таблица.

Перечень исследованных показателей и характеристики наборов реагентов

Производитель	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«Вектор-Бест» (Россия)	Интерлейкин-4	0,4 / 0-100,0 пг/мл
	Интерлейкин-10	1,0 / 0-500,0 пг/мл

пороза, а также вазомоторных симптомов климактерия.

Однако вопрос о патогенетической роли цитокинов в формировании урогенитальных проявлений климактерического синдрома в общем и стрессового недержания мочи в частности, остается открытым. Важно отметить, что идентификация биомаркеров функциональных расстройств нижних мочевыводящих путей, в целом, сталкивается с рядом ограничений. На сегодняшний день ни один биомаркер не доказал своей эффективности в качестве инструмента для использования в рутинной практике. Тем не менее, результаты некоторых исследований указывают на возможность использования отдельных цитокинов, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-10, в качестве потенциальных инструментов для диагностики и терапевтического мониторинга недержания мочи [13].

Необходимо указать, что в представленных в открытом доступе литературных источниках работы, посвященные изучению сывороточных концентраций цитокинов при стрессовом недержании мочи у женщин постменопаузального возраста, отсутствуют. Кроме того, в большинстве доступных к анализу исследований патологии урогенитального тракта, авторы оценивали уровни цитокинов в моче, а не в сыворотке крови [14-16], что, безусловно, также затрудняет проведение сравнений с полученными нами данными. В то же время, результаты нашего исследования полностью согласуются с работой Pillalamarri N. et al. (2018), которые показали, что у женщин с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) уровни ИЛ-10 в моче были значительно снижены по сравнению с контрольной группой [14].

В одном небольшом проспективном исследовании, включавшем всего 17 пациентов с ГАМП, напротив, наблюдалось повышение уровня ИЛ-10 в моче по сравнению с контрольной группой [15]. Исследование, проведенное авторами из Тайваня, на примере 40 пациентов с гиперактивным мочевым пузырем также показало, что уровни ИЛ-10 в моче у пациентов с ГАМП были повышены по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Более того, как показал проведенный авторами многофакторный логистический регрессионный анализ, ИЛ-10 был анализом, который мог достоверно дифференцировать ГАМП от интерстициального цистита с болевым синдромом [16].

Интерлейкин-10 является цитокином с противовоспалительными свойствами, который играет ключевую роль в предотвращении воспалительной и аутоиммунной патологии [17]. Совместно с провоспалительными цитокинами продукция ИЛ-10 также индуцируется при многих патологических состояниях и процессах, что влияет на развитие иммунного ответа. Поэтому в качестве возможных механизмов повышения уровня ИЛ-10 в моче при урогенитальных расстройствах следует рассмотреть компенсаторный ответ на воспаление тканей и продукцию провоспалительных медиаторов [18]. Кроме того, противоречия в полученных результатах, возможно, связаны с гендерными различиями обследованных пациентов. Так, авторы, получившие повышенные концентрации ИЛ-10 в моче у лиц с ГАМП, включали в свои исследования лиц как женского, так и мужского пола.

Следует отметить, что во всех вышеприведенных работах, также как и в нашем исследовании, различий по показателям интерлейкина-4 между пациентами с расстройствами мочеи-

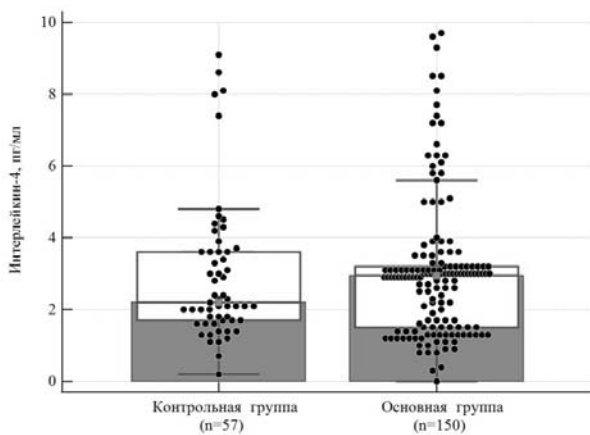


Рис. 1. Уровни интерлейкина-4 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

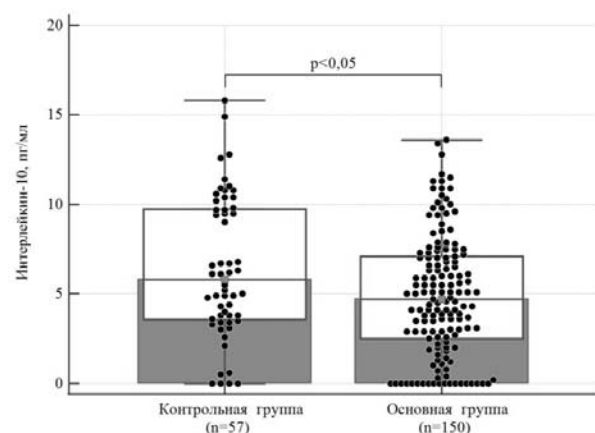


Рис. 2. Уровни интерлейкина-10 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

спускания и здоровыми лицами обнаружено не было [14-16]. С другой стороны, рядом авторов были получены данные, указывающие на патогенетическое участие и протективную роль ИЛ-4 в формировании урогенитальной патологии. Исследование ИЛ-4 на мышцах показало его защитное действие на стенку мочевого пузыря в условиях воспаления и гиперактивности. Oguchi T. et al. (2013) продемонстрировали, что опосредованная вирусным вектором экспрессия ИЛ-4 у мышей с раздраженной стенкой мочевого пузыря приводила к снижению его гиперактивности, а также к уменьшению воспалительной реакции и ноцицептивного поведения [19]. Таким образом, ИЛ-4, по-видимому, оказывает противовоспалительное и защитное действие на стенку мочевого пузыря.

Сывороточные уровни интерлейкинов были исследованы Ma E. et al. (2016), которые в своей работе убедительно показали, что у пациентов с ГАМП наблюдается выраженное снижение ИЛ-4 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$) [20]. Приведенные авторами данные согласуются с мнением о том, что снижение системного уровня противовоспалительных молекул, таких как ИЛ-4, может играть значимую роль при дисфункциях тазового дна, даже при отсутствии основного воспалительного заболевания. Влияние низкой системной про-

дукции противовоспалительных цитокинов на формирование дисфункций тазового дна подтверждается и результатами наших исследований. Полученные нами данные указывают на весомую роль снижения сывороточных уровней ИЛ-10 в развитии стрессового недержания мочи у женщин в постменопаузе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенными исследованиями установлены достоверные различия в сывороточных уровнях ИЛ-10 у женщин постклимактерического возраста в зависимости от наличия у них симптомов СНМ. У женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи детектированы сниженные показатели ИЛ-10 ($p=0,023$). Статистически значимых различий по сывороточным уровням ИЛ-4 установлено не было ($p>0,05$). Полученные результаты отражают важные патогенетические аспекты развития стрессовой формы недержания мочи у женщин в постменопаузе, а именно значимость снижения противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 в развитии симптомов СНМ. Результаты проведенных исследований указывают на возможность использования показателя ИЛ-10 в качестве потенциального биомаркера для диагностики и терапевтического мониторинга стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста.

Р.Р. Геворкян

ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ – ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, У ЖЕНЩИН СО СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Целью работы являлась оценка сывороточных уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и интерлейкина-10, у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи. В группу исследования вошли 150 женщин, страдающих стрессовой формой недержания мочи, находящихся в постменопаузе. Группу контроля составили 57 относительно здоровых женщин аналогичного возраста. У всех пациентов были определены концентрации интерлейкина-4 и интерлейкина-10 в сыворотке крови с использованием метода иммуноферментного анализа. Выполнен расчет медианы, 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения центральных тенденций двух независимых выборок использовали W-критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимали $p<0,05$. Проведенный сравнительный анализ центральных тенденций уровней изученных цитокинов в сыворотке кро-

ви обследованных женщин показал, что больные со стрессовой формой недержания мочи достоверно отличались от контрольной группы сниженными значениями интерлейкина-10 ($p=0,023$). Наряду с этим не было установлено статистически значимых различий между двумя группами женщин по сывороточным показателям интерлейкина-4. Полученные результаты отражают важные патогенетические аспекты развития стрессовой формы недержания мочи у женщин в постменопаузе, и указывают на возможность использования сывороточного уровня интерлейкина-10 в качестве потенциального биомаркера для диагностики и терапевтического мониторинга стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, интерлейкин-4, интерлейкин-10, постменопауза.

R.R. Gevorkyan

N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES – INTERLEUKIN-4 AND INTERLEUKIN-10 IN WOMEN WITH STRESS URINARY INCONTINENCE IN POSTMENOPAUSE

The aim of the work was to assess the serum levels of anti-inflammatory cytokines – interleukin-4 and interleukin-10, in postmenopausal women with stress urinary incontinence. The study group included 150 postmenopausal women suffering from stress urinary incontinence. The control group consisted of 57 relatively healthy women of the same age. In all patients, the concentrations of interleukin-4 and interleukin-10 in blood serum were determined using the enzyme immunoassay method. The median, 25% and 75% quartiles [Q1; Q3] were calculated. The Wilcoxon W-test was used to compare the central tendencies of two independent samples. The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$. A comparative analysis of the central trends in the levels of the studied cytokines in the blood serum of the exam-

ined women showed that patients with stress urinary incontinence significantly differed from the control group in reduced values of interleukin 10 ($p = 0.023$). Along with this, there were no statistically significant differences between the two groups of women in serum levels of interleukin-4. The results obtained reflect important pathogenetic aspects of the development of stress urinary incontinence in postmenopausal women and indicate the possibility of using the serum level of interleukin-10 as a potential biomarker for the diagnosis and therapeutic monitoring of stress urinary incontinence in postmenopausal women.

Key words: stress urinary incontinence, interleukin-4, interleukin 10, postmenopause.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157417.
2. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Коноплянников А.Г., Пушкаръ Д.Ю. Недержание мочи у женщин: методические рекомендации № 4. Москва: АБВ-пресс; 2017. 45.
3. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Минович Е.Д. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23 (1): 133-139.
4. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11 (2): 6-18.
5. Майлян Э.А., Чурилов А.В., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Глазков И.С. Цитокиновый статус женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения алендронатом. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021; 11 (1): 5-11.
6. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018; 8 (1): 36-42.
7. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии*. 2013; (16) 3: 3-7.
8. Huang W.Y., Hsin I.L., Chen D.R. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0184011.
9. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (33): 3754-3774.
10. Симрок В.В., Минович Е.Д., Золотухин С.Е., Ткаченко К.Е., Костецкая Н.И., Майлян Д.Э. Цитокиновый профиль у женщин с климактерическим синдромом и остеопорозом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 2: 96-103.
11. Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the men-

REFERENCES

1. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157417.
2. Kasyan G.R., Gvozdev M.YU., Konoplyannikov A.G., Pushkar' D.YU. Nederzhaniye mochi u zhenshchin: metodicheskiye rekomendatsii №4. Moskva: ABV-press; 2017. 45.
3. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S., Mirovich Ye.D. Rol' tsitokinov v remodelirovanii kostnoy tkani v norme i patologii. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2020; 23 (1): 133-139.
4. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich Ye.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Rummyantseva Z.S. Rol' tsitokinov v remodelirovanii kostnoy tkani i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2020; 11 (2): 6-18.
5. Maylyan E.A., Churilov A.V., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Glazkov I.S. Tsitokinovyy status zhenshchin s postmenopauzal'nym osteoporozom v dinamike lecheniya alendronatom. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2021; 11 (1): 5-11.
6. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvorotochnyye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoz. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2018; 8 (1): 36-42.
7. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnykh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz. *Problemy osteologii*. 2013; (16) 3: 3-7.
8. Huang W.Y., Hsin I.L., Chen D.R. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0184011.
9. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (33): 3754-3774.
10. Simrok V.V., Mirovich Ye.D., Zolotukhin S.Ye., Tkachenko K.Ye., Kostetskaya N.I., Maylyan D.E. Tsitokinovyy profil' u zhenshchin s klimaktericheskim sindromom i osteoporozom. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii*. 2022; 2: 96-103.
11. Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study. *Fertil Steril*. 2015; 104 (6): 1513-21.e214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.001

- strual cycle: an observational study. *Fertil Steril.* 2015; 104 (6): 1513-21. e214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.001
12. Lorenz T.K., Demas G.E., Heiman J.R. Partnered sexual activity moderates menstrual cycle-related changes in inflammation markers in healthy women: an exploratory observational study. *Fertil Steril.* 2017; 107 (3): 763-773.
 13. Truzzi J.C., Gomes C.M., Bezerra C.A. Overactive bladder – 18 years – Part I. *Int Braz J Urol.* 2016; 42 (2): 188-198.
 14. Pillalamarri N., Shalom D.F., Pilkinton M.L., Winkler H.A., Chatterjee P.K., Solanki M., Metz C.N. Inflammatory Urinary Cytokine Expression and Quality of Life in Patients With Overactive Bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018; 24 (6): 449-453.
 15. Tyagi P., Barclay D., Zamora R., Yoshimura N., Peters K., Vodovotz Y., Chancellor M. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42 (3): 629-635.
 16. Jiang Y.H., Jhang J.F., Hsu Y.H., Ho H.C., Wu Y.H., Kuo H.C. Urine biomarkers in ESSIC type 2 interstitial cystitis/bladder pain syndrome and overactive bladder with developing a novel diagnostic algorithm. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 914.
 17. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 170-181.
 18. Rossato M., Cencig S., Gasperini S., Cassatella M.A., Bazzoni F. IL-10 modulates cytokine gene transcription by protein synthesis-independent and dependent mechanisms in lipopolysaccharide-treated neutrophils. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: 3176-3189.
 19. Oguchi T., Funahashi Y., Yokoyama H., Nishizawa O., Goins W.F., Goss J.R. et al. Effect of herpes simplex virus vector-mediated interleukin-4 gene therapy on bladder overactivity and nociception. *Gene Ther.* 2013; 20 (2): 194-200.
 20. Ma E., Vetter J., Bliss L., Lai H.H., Mysorekar I.U., Jain S. A multiplexed analysis approach identifies new association of inflammatory proteins in patients with overactive bladder. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311 (1): 28-34.
 12. Lorenz T.K., Demas G.E., Heiman J.R. Partnered sexual activity moderates menstrual cycle-related changes in inflammation markers in healthy women: an exploratory observational study. *Fertil Steril.* 2017; 107 (3): 763-773.
 13. Truzzi J.C., Gomes C.M., Bezerra C.A. Overactive bladder – 18 years – Part I. *Int Braz J Urol.* 2016; 42 (2): 188-198.
 14. Pillalamarri N., Shalom D.F., Pilkinton M.L., Winkler H.A., Chatterjee P.K., Solanki M., Metz C.N. Inflammatory Urinary Cytokine Expression and Quality of Life in Patients With Overactive Bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018; 24 (6): 449-453.
 15. Tyagi P., Barclay D., Zamora R., Yoshimura N., Peters K., Vodovotz Y., Chancellor M. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42 (3): 629-635.
 16. Jiang Y.H., Jhang J.F., Hsu Y.H., Ho H.C., Wu Y.H., Kuo H.C. Urine biomarkers in ESSIC type 2 interstitial cystitis/bladder pain syndrome and overactive bladder with developing a novel diagnostic algorithm. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 914.
 17. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 170-181.
 18. Rossato M., Cencig S., Gasperini S., Cassatella M.A., Bazzoni F. IL-10 modulates cytokine gene transcription by protein synthesis-independent and dependent mechanisms in lipopolysaccharide-treated neutrophils. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: 3176-3189.
 19. Oguchi T., Funahashi Y., Yokoyama H., Nishizawa O., Goins W.F., Goss J.R. et al. Effect of herpes simplex virus vector-mediated interleukin-4 gene therapy on bladder overactivity and nociception. *Gene Ther.* 2013; 20 (2): 194-200.
 20. Ma E., Vetter J., Bliss L., Lai H.H., Mysorekar I.U., Jain S. A multiplexed analysis approach identifies new association of inflammatory proteins in patients with overactive bladder. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311 (1): 28-34.