

# İNTERSTİSİAL SİSTIT/AĞRILI SİDİK KİSƏSİSİNDROMU ZAMANI SİNİRLƏRİN BÖYÜMƏ FAKTORUNUN VƏ EPİDERMAL BÖYÜMƏ FAKTORUNUN SƏVİYYƏLƏRİNİN EKSPERİMENTAL MODELƏRDƏ ÖYRƏNİLMƏSİNİN NƏTİCƏLƏRİ

Şolan R.F.\*

\*e-mail: [drashad@hotmail.com](mailto:drashad@hotmail.com)

*Respublika Müalicə -Diaqnostika Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə İnterstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromunun (İS/ASKS) müxtəlif eksperimental modellərində qan və sidikdə sinirlərin böyümə və epidermal böyümə faktorlarının səviyyəsinin dəyərləndirilməsi. İS/ASKS-un modelləşdirilməsi 1500-2000 g ağırlığında olan 53 ağ Yeni Zelandiya dişli dovşanlarda aparılmışdır. 6 variant heyvan modelini müəyyənləşdirilmişdir: I) 70%-li spirtli məhlulun sidik kisəsi boşluğuna daxil edilməsi; II) protamin sulfatın sidik kisəsi boşluğuna vurulması; III) 0,5% HCl məhlulunun sidik kisəsinə inyeksiyası; IV) heyvanın sidik kisəsindən götürülmüş sidiyin sidik kisəsinin divarına yeridilməsi; V) 0,9% NaCl məhlulunun sidik kisəsinin divarına yeridilməsi; VI) intakt heyvanlar, sidik kisəsinin divarına heç bir məhlul yeridilməmişdir. Sinirlərin böyümə faktoru (NGF) və epidermal böyümə faktoru (EGF) ELİSA metodu ilə müvafiq test-dəstlərlə təyin edilmişdir. İS/ASKS mövcud olan halda eksperimental modelin müxtəlif variantlarında NGF-da və EGF-da dəyişiklik qeydə alınır, amma daha aydın dəyişikliklər sidikdə olan zəhərli maddələrin səbəb olduğu eksperimental İS/ASKS-da müşahidə olunur. Dinamikada İS/ASKS heyvan modellərində NGF və EGF səviyyəsinin araşdırılması onların artdığını göstərdi. Aşkarlanan korrelyasiya qarşılıqlı əlaqələr səbəb-nəticə əlaqəsini göstərir. İS/ASKS inkişaf edilməsi müddətində NGF-in və EGF-in arasında korrelyasiya qarşılıqlı əlaqəsinin mövcudluğu və onun gücləndirməsi proliferasiyanın artmasını göstərir.

**Açar sözlər:** interstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromu, sidik kisəsi, eksperimental modellər, sinirlərin böyümə faktoru, epidermal böyümə faktoru.

**Giriş.** İnterstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromu (İS/ASKS) ağrı sindromu, sidik ifrazı tezliyinin yüksəlməsi və urgentlik hallarının artması ilə ifadə olunan xroniki xəstəlikdir. İS/ASKS-ın ümumi etiologiyası və patofiziologiyası aydın deyil və həm infeksiya, nevroloji, allergik, autoimmun amillərdən, həm də sidiyin toksiki maddələrindən ibarət ola bilər [1-3]. Patofizioloji mexanizmlər qismində səthi uroteli hüceyrələrindən qlikozaminoglikan qatının itirilməsi və sidikdə zəhərli maddələrin mövcud olması irəli sürülmüşdür [1, 2, 4].

Mürəkkəb patofiziologiya səbəbindən pasientlərdəki simptomların təməlinə duran mexanizmlərin daha yaxşı dərk edilməsi üçün bir sıra modellər uzun illər ərzində heyvanlar üzərində öyrənilir. Ona görə İS/ASKS patofiziologiyasının daha yaxşı anlaşılması üçün xroniki sistitin müxtəlif eksperimental modelləri yaradılmışdır [5-7]. Heyvanlar üzərindəki bu modellər İS/ASKS-un insanlarda

öyrənilə bilməyən məqamlarının tədqiqinə və potensial müalicə metodlarının işlənilib hazırlanması və sınaqdan keçirilməsinə kömək edə bilər. Bundan əlavə, sidik ifrazının İS/ASKS-a səbəb ola bilən amillərinin axtarışı proqnostik biomarker rolunu oynamaqla erkən diaqnostikada yardımçı ola biləcək bir sıra potensial hədəflərin aşkarlanmasına gətirib çıxardı.

Hal-hazırda İS/ASKS biomarkerlərinin diaqnostik və terapevtik əhəmiyyətinin, xüsusən də sinirlərdə böyümə faktoru (NGF – nerve growth factor) və epidermal böyümə faktorunun (EGF – epidermal growth factor) öyrənilməsi aktualıq kəsb edir.

Bir sıra tədqiqatların nəticələri NGF-nin İS/ASKS ilə əlaqəsini aşkarlamışdır ki, bu da bu vəziyyətin diferensial diaqnostikasında köməklik göstərə bilər [8-10]. NGF-nin sidik kisəsində uroteli hüceyrələrində və sayə əzələlərdə ekspressiya olunduğu məlumdur [11]. Bildirilir ki, transgenik siçanlar modelində sidik kisəsində NGF-nin yüksək dərəcədə ifadə olunması sidik kisəsinin funksiyasında dəyişikliklərə [12], həmçinin İS-nin yaranmasına səbəb olmuşdur [11]. EGF-nin selikli qişanı stresin və ya etanol kimi müxtəlif nekrozedici agentlərin təsirindən yaranan zədələrdən qoruduğuna dair məlumatlar əldə edilmişdir [13].

Lakin eksperimental modellərin müəyyən çatışmazlıqları var, məsələn, qıcıqlandırıcının və ya immunostimulyatorun kisədaxili instilasiyasının bir sıra heyvanlarda (dəniz donuzları, gəmiricilər, dovşanlar və pişiklər) tədqiq edilmiş təsirləri əhəmiyyətli dəyişkənliyi nümayiş etdirir [14]. Eyni zamanda, müxtəlif müəlliflər tərəfindən təklif olunan modellərin əksəriyyəti effektivdir [15, 16].

**Tədqiqatın məqsədi** – İS/ASKS-un müxtəlif eksperimental modellərində qan və sidikdə sinirlərin böyümə və epidermal böyümə faktorlarının səviyyəsini dəyərləndirilməsi.

**Material və metodlar.** İS/ASKS-un modelləşdirilməsi 1500-2000 g ağırlığında olan 53 ağ Yeni Zelandiya dişli dovşanlarda aparılmışdır. Heyvanları saxlayarkən və eksperimental tədqiqatlar apararkən laboratoriya heyvanlarına qulluq və istifadəsi qaydalarına (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) və onlara riayət olunmasına əməl olundu [17]. Dovşanlarda İS/ASKS-un

modelləşdirilməsi bir neçə yollarla yaradıldı və bununla əlaqədar olaraq 6 heyvan modelini müəyyənləşdirdik, onları kimyəvi agentin kisədaxili yeridilməsi və/və ya qıcıqlandırıcı maddənin sidik kisəsi divarına inyeksiyası nəticəsində yaranan sidik kisəsi iltihabı kimi təsnif etdik. Bunun üçün tərəfimizdən İS/ASKS-un eksperimental modelinin (qrupların) aşağıdakı yollarla əldə edilmiş versiyalarından istifadə etdik: I) 70%-li spirtli məhlulun sidik kisəsi boşluğuna daxil edilməsi (n=8); II) protamin sulfatın sidik kisəsi boşluğuna vurulması (n=7); III) 0,5% HCl məhlulunun sidik kisəsinə inyeksiyası (n=8); IV) heyvanın sidik kisəsindən götürülmüş sidiyin sidik kisəsinin divarına yeridilməsi (n=15); V) 0,9% NaCl məhlulunun sidik kisəsinin divarına yeridilməsi (n=7); VI) intakt heyvanlar, sidik kisəsinin divarına heç bir məhlul yeridilməmişdir (n=8).

Sinirlərin böyümə faktoru NGF Emax® dəsti istifadə edərək fermentə bağlı immunosorbent analizi (ELISA) ilə müəyyən edilmişdir. Epidermal böyümə faktoru EGF dəsti (Cusabio Biotech Co., Ltd., Çin) istifadə edərək fermentə bağlı immunosorbent analizi (ELISA) ilə təyin olundu. Markerlərin qatılığı qan və sidikdə müəyyən edildi. Ölçmələr eksperimental modelin yaradılmasından 1 və 14 gün sonra aparılmışdır.

Alınan məlumatların statistik işlənməsi "Windows 8.0 üçün Statistica" və "Microsoft Excel" proqramları istifadə edilərək həyata keçirilmişdir. Orta dəyər (orta), ortanın standart sapması (Standart Sapma) hesablanmışdır. Fərqlər  $p < 0,05$  səviyyəsində əhəmiyyətli hesab edildi. Göstəricilər arasındakı korrelyasiya asılılığı Pearson korrelyasiya əmsalı ilə hesablanmışdır.

**Nəticələr.** İS/ASKS-un müxtəlif eksperimental modellərində qan və sidikdə sinirlərin böyümə faktorunun (NGF) səviyyəsi cədv. 1-də göstərilib.

Cədvəl 1

Eksperiment zamanı tədqiqat qruplarında qan və sidikdə sinirlərin böyümə faktorunun səviyyəsi

Qruplar	Tədqiqat dövrü			
	1-ci sutka		14-cü sutka	
	qan, nq/ml	sidik, nq/ml	qan, nq/ml	sidik, nq/ml
I(n=8)	12,95±2,34* [8,5; 15,4]	9,71±0,51 [8,5; 10,5]	19,95±7,47*, ** [14,1; 47]	10,64±0,37 [10,1; 11,4]
II(n=7)	11,84±1,33*	11,36±2,78	11,34±0,49*	9,34±0,55

	[9,4; 15,3]	[8,1; 21,1]	[10,3; 12,2]	[8,1;10,5]
III (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]
IV (n=15)	24,33±16,30* [6,9; 68]	30,39±27,46* [9,6; 155,1]	70,62±21,63*, ** [42,5; 125,8]	64,26±22,84*, ** [26,4;155,1]
V (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]
VI (n=8)	6,99±1,84 [4,3; 9,4]	9,65±0,6 [8,5; 10,7]		

Qeyd: \* - 6 (nəzarət) qrupu ilə fərqlərin statistik əhəmiyyəti; \*\* - tədqiqatın müxtəlif dövrlərində göstəricilər arasında ( $p < 0,05-0,01$ )

Tədqiqatın ilk günü sinirlərin böyümə faktorunun konsentrasiyasının təhlili nəzarətdə olan qrupla müqayisədə bütün qruplarda qanda biomarker səviyyəsinin statistik əhəmiyyətli artım olduğunu ortaya çıxardı. Belə ki, I qrupda NGF səviyyəsi nəzarət qrupundakı səviyyədən 46,0% ( $p < 0,05$ ), II qrupda – 41,0% ( $p < 0,05$ ), III qrupda – 60,4% ( $p < 0,01$ ), IV və V qruplarda müvafiq olaraq – 71,3% ( $p < 0,01$ ) və 44,0% ( $p < 0,05$ ) yüksək olmuşdur. NGF səviyyəsində ən yüksək artım IV qrup heyvanlarda müşahidə edilmişdir. Eyni müayinə dövründə sidikdə NGF səviyyəsi yalnız IV qrupda nəzarətdə olan qrupla müqayisədə statistik olaraq əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi (68,2%,  $p < 0,01$ ), digər qruplarda artım aşağı səviyyədə olmuşdur. 14 gündən sonra qanda NGF səviyyəsinin artması bütün qruplarda nəzarət qrupu ilə müqayisədə dəyişilməmişdir ( $p < 0,05$ ), lakin IV qrupda xüsusilə böyük fərq qeydə alınmışdır – 90,1% ( $p < 0,001$ ). Sidikdə NGF konsentrasiyası bütün qruplarda nəzarətdə olan qrupdakından daha yüksək olmuşdur, amma IV qrupda statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə olunmuşdur – 85,0% ( $p < 0,001$ ). İlk sutkada III, IV və V qrupdakı dovşanların qanında, IV qrupda isə sidiyində NGF göstəricilərinin geniş dəyişkənliyi diqqəti cəlb etmişdir. 14 gündən sonra göstəricilərin əhəmiyyətli dəyişkənliyi I və IV qrup heyvanların qanında, yalnız IV qrupda sidiyində müşahidə edilmişdir.

Tədqiqatın müxtəlif dövrlərində qruplarda NGF göstəriciləri müqayisə edilərkən məlum olmuşdur ki, I qrupda 14-cü gündə 1-ci günə nisbətən qan və sidikdə bu göstərici müvafiq olaraq 35,1% ( $p < 0,05$ ) və 8,7% yüksəlmişdir. II qrup dovşanlarda, əksinə, 14 gündən sonra NGF səviyyəsinin qanda 4,4%, sidikdə 21,6% azalması müşahidə olunmuşdur. Sidik kisəsinə 0,5%-li HCl məhlulünün

yeridilməsi nəticəsində İS/ASKS olan dovşan qrupunda (III qrup) və 0,9%-li NaCl məhlulu olan heyvan qrupunda (V qrup) həmçinin hər iki bioloji mayədə NGF-nin azalması qeydə alınmışdır. III qrupda NGF-nin tərkibi 14-cü gün təcrübənin ilk günü ilə müqayisədə qanda 29,3% azalmış və sidikdə 14,3% artmışdır. V qrupda qanda NGF konsentrasiyası 14-cü sutkada 30,8%, sidikdə 30,5% azalmışdır. IV eksperimental modeldə tədqiqatın 14-cü sutkasında qanda NGF-nin həcmi ilk günə nisbətən 65,5% ( $p<0,01$ ), sidikdə – 52,7% ( $p<0,05$ ) artmışdır.

Beləliklə, eksperimental qrupların hər birində NGF səviyyəsinin qrupdaxili təhlili aşağıdakı tendensiyanı üzə çıxarmışdır:

- I müşahidə qrupunda fərqli dövrlərdə həm qanda, həm də sidikdə NGF səviyyəsində artım tendensiyası qeydə alınmışdır. Bu qrupda modelin yaradılmasından 14 gün sonra ilkin göstərici ilə müqayisədə NGF-nin həcmi qanda 35,1% ( $p<0,05$ ), sidikdə – 8,7% artmışdır.
- II qrupda tədqiqatın 14-cü sutkasında sinirlərin böyümə faktoru səviyyəsində cüzi azalma qeydə alınmışdır.
- III qrupda NGF konsentrasiyası qanda 29,3% azalmış, sidikdə isə 14,3% artmışdır.
- IV qrupda sidik yeridildikdən sonrakı ilk günlə müqayisədə 14 sutka sonra NGF səviyyəsinin qan və sidikdə müvafiq olaraq 65,5% ( $p<0,01$ ) və 52,7% ( $p<0,05$ ) əhəmiyyətli artımı müəyyən olunmuşdur.
- V qrupda qan və sidikdə NGF konsentrasiyasında azalma müşahidə edilmişdir, ilkin müşahidə müddəti ilə müqayisədə qanda fərq 30,8%, sidikdə – 30,5% təşkil etmişdir.

Qan və sidikdə NGF göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əmsalı təyin edilərkən müxtəlif yönümlü əlaqələr ortaya çıxmışdır (cədv. 2).

Cədvəl 2

Qan və sidikdə sinirlərin böyümə faktorunun göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əmsalı

Eksperimental qruplar	Tədqiqat dövrü	
	1 gün sonra	14 gün sonra
I (n=8)	+0,163	-0,088
II (n=7)	-0,219	+0,715 ( $p<0,01$ )

III (n=8)	+0,294	+0,415
IV (n=15)	+0,215	+0,216
V (n=7)	+0,691 (p<0,01)	-0,330
VI (n=8)	-0,059	

Güclü müsbət, statistik əhəmiyyətli korrelyasiya tədqiqatın 14-cü günü II qrupda müşahidə olunmuşdur ( $r=+0,715$ ,  $p=0,05$ ). Həmçinin V qrupda yüksək birbaşa korrelyasiya müşahidə edilmişdir ( $p<0,01$ ). Nəzarətdə olan qrupda NGF göstəriciləri arasında çox zəif mənfi əlaqə qeydə alınmışdır.

Deməli, qan və sidikdə NGF səviyyəsində daha aydın dəyişikliklər nəzarət qrupu ilə müqayisədə sidik kisəsi divarına sidik yeridilməklə İS/ASKS modelində müşahidə olunmuşdur. II qrup heyvanların qanında NGF səviyyələri sidikdə NGF səviyyələri ilə korrelyasiya edilmişdir. Nəzarət qrupunun göstəricilərinin I, II, III və V qrupları ilə müqayisəsində qanda statistik əhəmiyyətli dəyişikliklər və onların sidikdə mövcud olmaması aşkar edilmişdir. Bu halda sidik kisəsi divarına sidik yeridilməsi əsasında İS/ASKS modeli olan heyvanlarda NGF səviyyəsi statistik olaraq modellərin digər, eləcə də intakt qruplu variantlarının göstəricilərindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir. Dinamik araşdırma sidik kisəsi divarına sidik yeridilən modellərə aid heyvanlarda NGF konsentrasiyasında statistik əhəmiyyətli dəyişiklikləri üzə çıxarmışdır.

Eksperimental qruplarda hüceyrələrin artımı, proliferasiyası və fərqlənməsinin tənzimlənməsində mühüm rol oynayan epidermal böyümə faktoru (EGF) səviyyəsinin tədqiqi ilə bağlı nəticələr cədv. 3-də təqdim edilmişdir.

Cədvəl 3

Eksperiment zamanı qruplarda qanda və sidikdə epidermal böyümə faktorunun səviyyəsi

Qruplar	Tədqiqat dövrü			
	1-ci sutka		14-cü sutka	
	qan, nq/ml	sidik, nq/ml	qan, nq/ml	sidik, nq/ml
I (n=8)	23,78±11,86 [7,9; 36,6]	15,92±1,57 [13,7; 18,0]	34,64±1,98** [29,7; 37,0]	15,8±0,75 [15,0; 17,0]
II (n=7)	29,1±8,0 [15,4; 43,2]	19,96±3,61* [13,8; 23,4]	24,38±4,46 [17,2; 35,0]	12,88±0,78** [11,6; 14,1]
III (n=8)	33,93±9,79 [12,4; 56,0]	25,68±3,19 [17,7; 29,1]	35,03±5,99 [25,9; 56,0]	16,06±2,23** [13,7; 19,4]
IV (n=15)	30,08±11,56 [8,7; 56,2]	20,35±4,47* [11,6; 33,0]	77,48±62,26*, ** [37,9; 388,8]	26,2±2,78* [20,8; 33,0]

V (n=7)	27,67±12,06 [9,2; 44,2]	12,76±2,42 [6,7; 16,5]	11,06±1,62*, ** [8,7; 15,4]	11,36±2,47 [6,7;14,7]
VI(n=8)	28,63±13,24 [4,6; 41,5]	13,31±5,59 [5,6; 24,5]		

Qeyd: \* - 6 (nəzarət) qrupu ilə fərqlərin statistik əhəmiyyəti; \*\* - tədqiqatın müxtəlif dövrlərində göstəricilər arasında ( $p < 0,5-0,001$ )

Araşdırma göstəricilərinə görə, modeləşdirmədən bir gün sonra eksperimental qruplarda qanda EGF səviyyəsi intakt qrupa nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir. Həmçinin ASKS/İS modelləri arasında qanda bu faktorda əhəmiyyətli bir fərq qeydə alınmamışdır. Sidikdə EGF-in nisbətən yüksək səviyyəsi II, III və IV qrup dovşanlarında aşkar edilmişdir ki, bu da intakt heyvanların göstəricisini 33,3% ( $p < 0,05$ ), 48,2% ( $p < 0,05$ ) və 34,6% ( $p < 0,05$ ) aşmışdır.

14 gündən sonra qan və sidikdə EGF konsentrasiyası I qrupda VI qrupa nisbətən müvafiq olaraq 17,3 və 15,8% yüksək olmuşdur. II qrupda eyni müşahidə dövründə intakt heyvanlar qrupu ilə müqayisədə EGF səviyyəsinin qanda (17,4%) və sidikdə (3,3%) azalması qeydə alınmışdır. III qrup dovşanların qanında epidermal böyümə faktorunun həcmi VI qrupdakı göstəriciləri 18,3%, sidiyində 17,1% üstələmişdir. IV qrupda qan və sidikdə EGF səviyyəsi intakt heyvanlarla müqayisədə 63,1% ( $p < 0,01$ ), sidikdə 49,2% ( $p < 0,05$ ) yüksək olmuşdur. V qrupda biz qan və sidikdə EGF konsentrasiyasının təmas qrupu ilə müqayisədə 68,8% ( $p < 0,01$ ) və 17,2% azaldığını müşahidə etmişik.

Müşahidə dövründə EGF dinamikasını izlədikdə I qrupda 14-cü sutkada 1-ci sutka ilə müqayisədə onun artımı yalnız qanda qeyd olunmuş və fərq orta hesabla 31,4% ( $p < 0,05$ ) təşkil etmişdir. Tədqiqatın II qrupunda, 14 gündən sonra ilk günlə müqayisədə qan və sidikdə EGF səviyyəsi müvafiq olaraq 19,4% və 55,0% ( $p < 0,05$ ) azalmışdır. V qrupda da qan və sidikdə EGF 14 gündən sonra müvafiq olaraq 85,8% ( $p < 0,001$ ) və 12,3% azalmışdır. III qrupda bu markerin qandakı konsentrasiyası iki həftədən sonra bir qədər artmış, sidikdə isə 59,9% ( $p < 0,05$ ) azalmışdır. Bu halda 14 gündən sonra qanda EGF-də maksimum artım IV eksperimental qrupun heyvanlarında müşahidə edilmişdir; burada ilkin göstərici ilə

fərq 61,1% ( $p<0,01$ ) olmuşdur. Tədqiqatın eyni dövründə sidikdə EGF səviyyəsində 22,3% artım qeydə alınmışdır.

Beləliklə, eksperimental qrupların hər birində EGF səviyyəsini təhlili aşağıdakı dinamikani üzə çıxarmışdır:

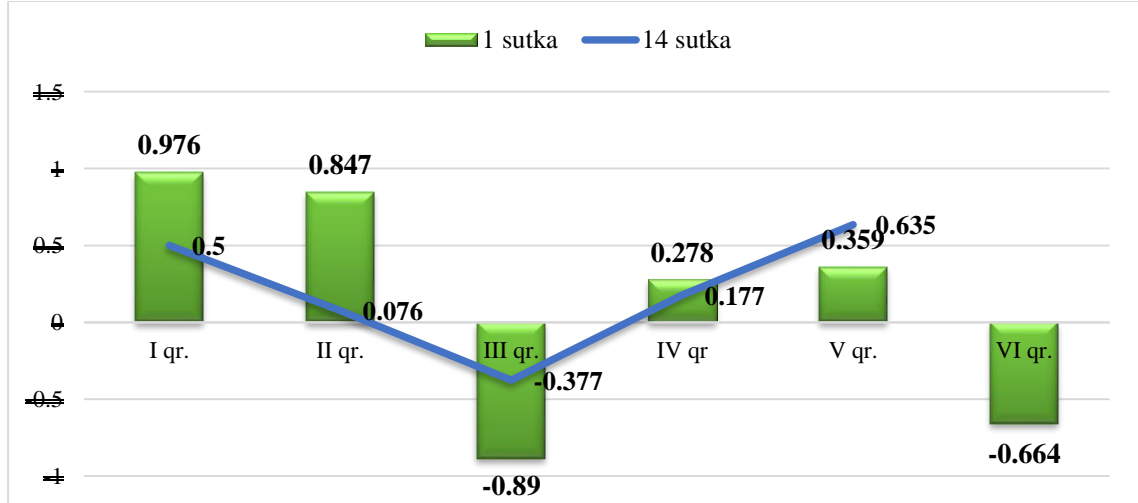
- I müşahidə qrupunda 14 sutkadan sonra qanda EGF səviyyəsini statistik əhəmiyyətli artımı (31,4%,  $p<0,05$ ) və sidikdə cüzi azalması qeydə alınmışdır.
- II qrupda tədqiqatın 14-cü sutkasında epidermal böyümə faktorunun qanda 19,4% və sidikdə 55,0% ( $p<0,05$ ) azalması baş vermişdir.
- III qrupda EGF konsentrasiyasının qanda artım tendensiyası, sidikdə isə 59,9% ( $p<0,05$ ) artım qeydə alınmışdır.
- IV qrupda 14 sutka sonra sidik yeridilməsindən sonrakı ilk günlə müqayisədə qan və sidikdə EGF səviyyəsində əhəmiyyətli dərəcədə, müvafiq olaraq 61,1% ( $p<0,01$ ) və 22,3% artım müəyyən olunmuşdur.
- V qrupda qan və sidikdə EGF konsentrasiyasının azalması müşahidə edilmişdir, ilkin müşahidə müddəti ilə müqayisədə qanda fərq 85,8% ( $p<0,001$ ), sidikdə – 12,3% olmuşdur.

Eksperimental modellərdə qan və sidikdə EGF göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əmsalı təyin edilərkən müsbət əlaqələr ortaya çıxmışdır (şəkl. 1).

Dinamikada aparılan tədqiqat, I qrupda modelləşdirmədən bir gün sonra müşahidə olunan çox yüksək birbaşa korrelyasiyada ( $r=+0,976$ ,  $p<0,001$ ) 14 gündən sonra orta həddə qədər ( $r=+0,500$ ,  $p<0,01$ ) azalma qeydə alınmışdır; II qrupda da korrelyasiya əlaqəsi yüksək birbaşa əlaqədən ( $r=+0,847$ ,  $p<0,001$ ) 14 sutkadan sonra çox zəif ( $r=+0,076$ ,  $p=0,581$ ) əlaqəyə keçmişdir. III qrupda eksperimentin ilk günü əlaqə yüksək gerilmədən ( $r=-0,810$ ,  $p<0,001$ ) zəifə qədər dəyişmiş ( $r=-0,377$ ,  $p<0,05$ ), bu halda münasibət korrelyasiya istiqaməti qorunub saxlanmışdır. IV qrupda bütün müşahidə dövrü ərzində daha da zəifləməyə meyl edən zəif korrelyasiya qeydə alınmışdır. V qrupda qarşılıqlı əlaqənin zəifdən ( $r=0,359$ ,  $p<0,05$ ) ortaya doğru ( $r=0,635$ ,  $p<0,01$ ) güclənməsi qeyd olunmuşdur. İntakt heyvanlar qrupunda qan və sidikdəki EGF göstəriciləri geriyə orta əlaqə ilə



korrelyasiya olmuşlar ( $r=-0.664$ ,  $p<0,01$ ).



**Şək. 1. Tədqiqatın eksperimental qruplarında qan və sidikdə epidermal böyümə faktorunun göstəriciləri arasında korrelyasiya əmsalı (r).**

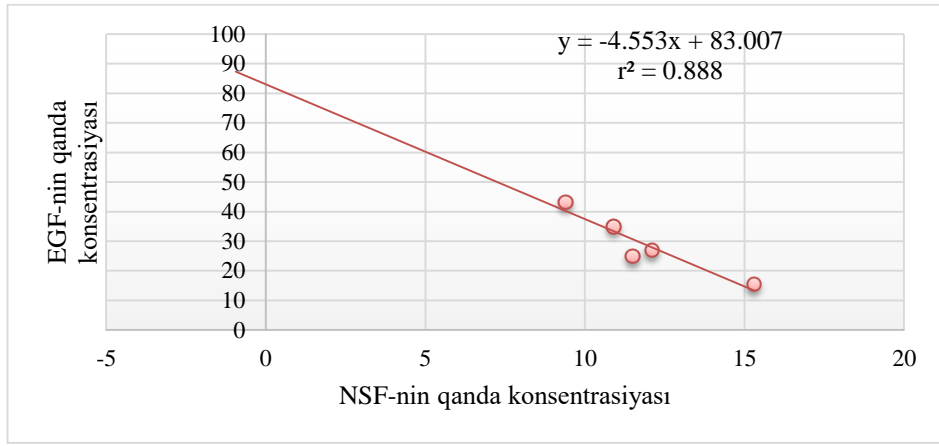
NGF və EGF arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli güclü əlaqələr həm ilk sutkalarda, həm də 14 sutkadan sonra müəyyən edilmişdir (cədv. 4).

Cədvəl 4

Dinamikada eksperimental qruplarda qan və sidikdə sinir böyümə faktorunun hormonu parametrləri ilə epidermal böyümə faktoru arasındakı korrelyasiya əmsalı (r)

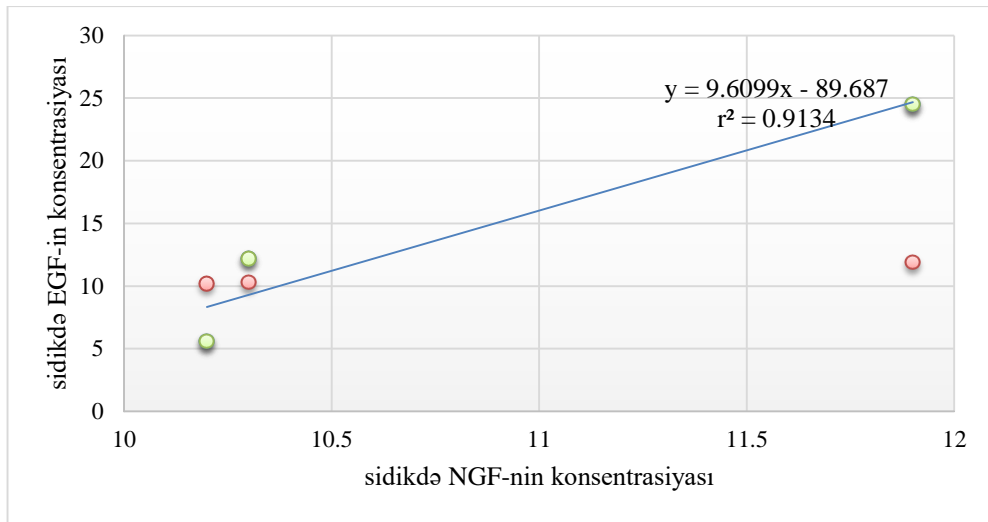
Eksperimental qruplar	Qan		Sidik	
	1 sutkadan sonra	14 sutkadan sonra	1 sutkadan sonra	14 sutkadan sonra
I (n=8)	0,070 $p>0,05$	-0,565 $p<0,01$	0,378 $p<0,05$	0,936 $p<0,001$
II (n=7)	-0,942 $p<0,001$	0,488 $p<0,05$	-0,154 $p>0,05$	0,515 $p<0,01$
III (n=8)	0,084 $p>0,05$	0,034 $p>0,05$	-0,192 $p>0,05$	-0,737 $p<0,01$
IV (n=15)	-0,399 $p<0,05$	0,561 $p<0,01$	-0,102 $p>0,05$	-0,113 $p>0,05P$
V (n=7)	-0,072 $p>0,05$	0,777 $p<0,01$	0,095 $p>0,05$	-0,285 $p>0,05$
VI (n=8)	-0,747 $p<0,01$		0,956 $p<0,001$	

Çox yüksək korrelyasiya əlaqəsi qan və sidikdə eksperimentdən 1 gün sonra II ( $r=-0,942$ ,  $p<0,001$ ) və VI ( $r=+0,956$ ,  $p<0,001$ ) qruplarda, 14 gün sonra I qrupda ( $r=+0,936$ ,  $p<0,001$ ) müşahidə edilmişdir (şək. 2-4).



**Şək. 2. 1 gün sonra II qrup heyvanların qanında sinirlərin böyümə faktoru ilə epidermal böyümə faktoru arasındakı determinasiya əmsalı**

Şək. 2-dən görüldüyü kimi, İS/ASKS vəziyyətində protamin sulfatın (II qrup) vurulması nəticəsində yaranan NGF və EGF arasındakı asılılıq dərəcəsini göstərən determinasiya əmsalı  $r^2=0,888$ , yəni 89% hallarda NGF-dəki dəyişikliklər EGF-nin dəyişikliyinə gətirib çıxarır.

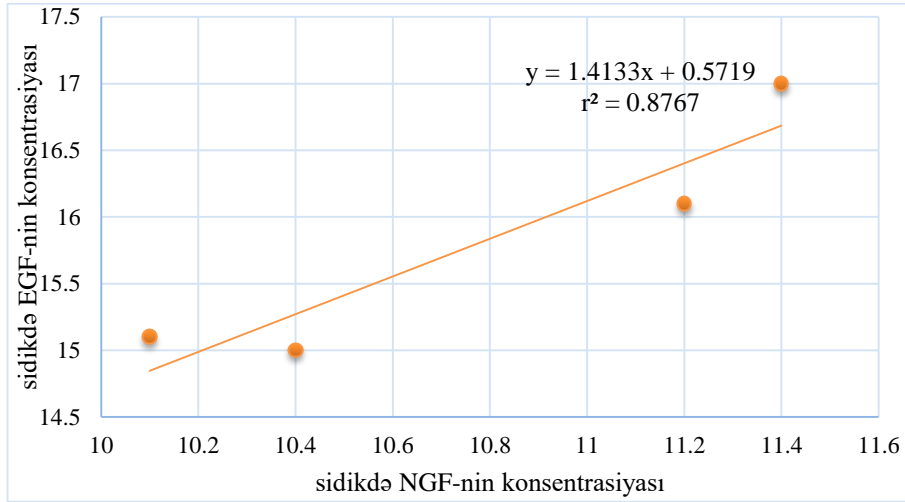


**Şək. 3. İntakt heyvanların (VI qrup) sidiyində sinirlərin böyümə faktoru ilə epidermal böyümə faktoru arasındakı determinasiya əmsalı**

Şək. 3-dən görüldüyü kimi, İS/ASKS olmayan heyvanlarda (VI qrup) NGF ilə EGF arasındakı asılılıq dərəcəsini göstərən determinasiya əmsalı  $r^2= 0,913$ -dir, yəni 91% halda NGF-də dəyişikliklər EGF-də dəyişikliklərə səbəb olur.

Şək. 4-dən məlum olur ki, eksperimental İS/ASKS heyvanların sidik kisəsinə 70% spirtli məhlulun yeridilməsi ilə yaradılan I qrup dovşanlarda NGF və

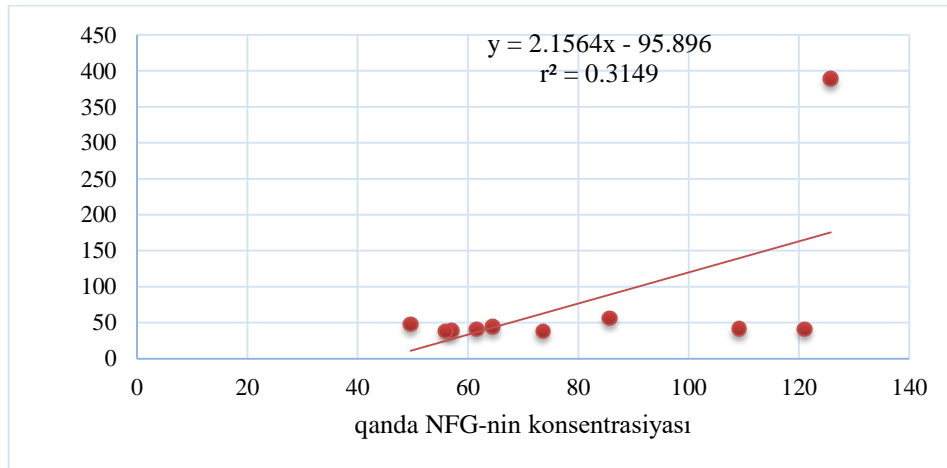
EGF arasındakı determinasiya əmsalı  $r^2=0,877$ -dir, yəni dəyişikliklərin 88% halda NGF-də dəyişikliklər EGF-də dəyişikliklərə səbəb olur.



**Şək. 4. 14 sutkadan sonra I qrup heyvanların sidiyində sinirlərin böyümə faktoru ilə epidermal böyümə faktoru arasındakı determinasiya əmsalı.**

Tədqiqat 14 sutkadan sonra V eksperimental qrupundakı qanda və III qrupdakı sidikdə yüksək korrelyasiyanın müəyyən edildiyini göstərmişdir.

Markerlər arasındakı orta korrelyasiya əlaqəsi 14 gündən sonra I qrupdakı qanda ( $r=-0,565$ ,  $p<0,01$ ) və IV qrupdakı qanda ( $r=0,561$ ,  $p<0,01$ ) qeyd edilmişdir (şək. 5).



**Şək. 5. 14 gündən sonra IV qrup heyvanların qanında sinirlərin böyümə faktoru ilə epidermal böyümə faktoru arasındakı determinasiya əmsalı.**

Təqdim olunan şək. 5-dən məlum olur ki, dovşanın sidik kisəsindən götürülmüş sidiyin sidik kisəsinin divarına vurulması yolu ilə eksperimental

İS/ASKS-nin yarandığı IV qrup dovşanlarda NGF və EGF arasındakı determinasiya əmsalı  $r^2=0,315$ -dir, yəni 31% halda NGF-də dəyişikliklər EGF-də dəyişikliklərə səbəb olur.

**Müzakirə.** Biz İS/ASKS-un modellərindən 6 variantı nəzərdən keçirdik ki, onlardan 3-ü (I, II, III qruplar) kimyəvi modellər, 1 model - sidik kisəsinin divarına sidiyin daxil edilməsi (IV qrup), 1 model (V qrup) – fizioloji məhlulun yeridilməsi və 1 model (VI qrup) intakt dovşanlar idi. Tədqiqatımızda bütün eksperimental variantlarda olan heyvanlarda qanda tədqiq olunan NGF və EGF konsentrasiyasında statistik olaraq əhəmiyyətli bir artım olduğu ortaya çıxdı, xüsusən də IV qrupda, həm qanda, həm də sidikdə xüsusilə yüksək bir səviyyədə olduğu təsbit edildi. Nəticələrimiz bir sıra tədqiqatçıların məlumatları ilə müqayisə olunur [18-20]. İS/ASKS zamanı qan və sidikdə NGF-un səviyyəsinin yüksəlməsinə, güman ki, iltihab komponentlər səbəb ola bilər, sidik kisəsi divarına sidik inyeksiya modeli yaradılan heyvanlarda NGF səviyyəsində açıq bir artım isə, sidik komponentlərinin toksikliyi və xroniki iltihabın inkişafı ilə bağlıdır.

Əldə edilən nəticələrə əsas olaraq hesab edirik ki, yüksək EGF səviyyələrinin kimyəvi və zəhərli maddələrin səbəb olduğu sidik kisəsi ziyanlarına reaksiyasıdır. EGF-nin urotelial və hamar əzələ hüceyrələrinin mitozunu olduğunu və çoxalma sürətini artırdığını və eyni zamanda bir çox epitel hüceyrəsinin məhsulu olduğunu nəzərə alsaq [1, 2, 7, 8, 21], sidik kisəsinin sidik kisəsi divarına yeridilməsi sidik kisəsinin qlükozaminoglikan qatına ziyan vurduğunu fərz etmək olar. Bu da hüceyrə proliferasiyanı stimula edən EGF səviyyəsinin artmasına səbəb ola bilər.

**Yekun.** Beləliklə, İS/ASKS mövcud olan halda eksperimental modelin müxtəlif variantlarında NGF-da və EGF-da dəyişiklik qeydə alınır, amma daha aydın dəyişikliklər sidikdə olan zəhərli maddələrin səbəb olduğu eksperimental İS/ASKS-da müşahidə olunur. Dinamikada İS/ASKS heyvan modellərində NGF və EGF səviyyəsinin araşdırılması onların artdığını göstərdi. İS/ASKS zamanı qan və sidikdə artan NGF səviyyəsinin olması, aydın şəkildə iltihablı komponentlərdən qaynaqlanır və sidik kisəsi divarına sidik inyeksiya modeli yaradılan heyvanlarda

NGF səviyyəsində açıq bir artım, sidik komponentlərinin xroniki iltihabı və toksikliyindən qaynaqlanır. Epidermal böyümə faktoru səviyyəsindəki dəyişikliklər İS/ASKS ilə əlaqəli ola bilər. Aşkarlanan korrelyasiya qarşılıqlı əlaqələr səbəb-nəticə əlaqəsini göstərir. İS/ASKS inkişaf edilməsi müddətində NGF-in və EGF-in arasında korrelyasiya qarşılıqlı əlaqəsinin mövcudluğu və onun gücləndirməsi proliferasiyanın artmasını göstərir. Proliferasiyanın markerlərinin təyini diaqnostik meyarlar və İS/ASKS-un monitorinqində istifadə edilə bilər.

## ƏDƏBİYYAT – REFERENCES – ЛИТЕРАТУРА

1. Fang Z., Xu K. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Review and an Update // *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2016; 11, - p. 391. <https://doi.org/10.1007/s11884-016-0387->
2. Patnaik S.S., Laganà A.S., Vitale S.G. et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome // *Arch Gynecol Obstet*, 2017; 295(6), p. 1341-1359. <https://doi: 10.1007/s00404-017-4364-2>.
3. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л., Ковылина М.В., Цыбуля О.А. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита // *Русский медицинский журнал*, 2010; №17, с. 1084-1089.
4. Sand P.K. Proposed pathogenesis of painful bladder syndrome/interstitial cystitis // *J Reprod Med.*, 2006. 51(3 Suppl), p. 234-240.
5. Birder L., Andersson K-E. Animal Modelling of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome // *Int Neurourol J*, 2018.22 (Suppl 1), - p. S3-9. <https://doi.org/10.5213/inj.1835062.531>
6. Bayrak O., Erturhan S., Seckiner I. et al. Chemical cystitis developed in experimental animals' model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder // *Urol Ann*, 2014; №6, p. 122-6. <https://doi: 10.4103/0974-7796.130553>
7. Jhang J-F., Kuo H-C. Pathomechanism of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Mapping the Heterogeneity of Disease // *Int Neurourol J*, 2016. 20(Suppl 2), - p. S95-104. <https://doi.org/10.5213/inj.1632712.356>
8. Chen W., Ye D.Y., Han D.J. et al. Elevated level of nerve growth factor in the bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a meta-analysis // *Springer plus*, 2016. 5(1), - p. 1072. <https://doi: 10.1186/s40064-016-2719-y>
9. Chang D., Hsu E., Hottinger D., Cohen S.P. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence // *J Pain Res.*, 2016. 9, - p. 373-383. <https://doi.org/10.2147/JPR.S89061>
10. Liu H-T., Kuo H-C. Increased Urine and Serum Nerve Growth Factor Levels in Interstitial Cystitis Suggest Chronic Inflammation Is Involved in the Pathogenesis of Disease // *PLoS ONE*, 2012; №7(9), - p. e44687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044687>
11. Steers W.D., Tuttle J.B. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders // *Nat Clin Pract Urol*, 2006.3(2), - p. 101-110. <https://doi:10.1038/ncpuro0408>
12. Schnegelsberg B., Sun T.T., Cain G. et al. Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 2010. 298, - p. R534-R547. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00367.2009>
13. 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), - p. e0168772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168772>.
14. Song P.H., Chun S.Y., Chung J.W. et al. Comparison of 5 different rat models to establish a standard animal model for research into interstitial cystitis // *Int Neurourol J*, 2017. 21, - p. 163-170. <https://doi.org/10.5213/inj.1734898.449>
  15. Homma Y., Ueda T., Tomoe H. et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015 // *Int. J. Urol.*, 2016.23, - p. 542–549. doi: 10.1111/iju.13118
  16. Liu H.T., Jiang Y.H., Kuo H.C. Alteration of urothelial Inflammation, apoptosis, and junction protein in patients with various bladder conditions and storage bladder symptoms suggest common pathway involved in underlying pathophysiology // *Low Urin Tract Symptoms*, 20157, p. 102-107. <https://doi.org/10.1111/luts.12062>
  17. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. 246 p. <https://doi.org/10.17226/12910>
  18. Qu H.C., Zhang W., Yan S. et al. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitialCystitis/Painful Bladder Syndrome: a meta-analysis // PLoS One, 2014; №9(9), p. e106321. <https://doi: 10.1371/ journal. pone.0106321>
  19. Liu H-T., Kuo H-C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome // *Urological Science*, 2015.26(4), - p. 225-229. <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.02.002>
  20. Steers W.D., Tuttle J.B. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders // *Nat Clin Pract Urol*, 2006; №3(2), p. 101-110. <https://doi:10.1038/ncpuro0408>
  21. Buffington T., Ruggieri M.R., Klumpp D. Interstitial cystitis: Animal models. *In Bladder Pain Syndrome - An Evolution* // Springer International Publishing, 2017; p. 33-36. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-61449-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-61449-6_6)

## РЕЗЮМЕ

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ И ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА/СИНДРОМА БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Шолан Р.Ф.

Республиканский Лечебно-диагностический центр, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты оценки уровней фактора роста нервов (NGF) и эпидермального фактора роста (EGF) в крови и моче в различных экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП). ИЦ/СБМП моделировался на 53 белых новозеландских кроликах-самках массой 1500-2000 г. различными способами: I группа (n=8) – инъекция 70% спиртового раствора в полость мочевого пузыря; II группа (n=7) – инъекция протамина сульфата в полость мочевого пузыря; III группа (n=8) – инъекция 0,5% раствора соляной кислоты

(HCl) в мочевой пузырь; IV группа (n=15) – введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного; V группа (n=7) – введение 0,9% раствора хлористого натрия (NaCl) в стенку мочевого пузыря, VI группа (n=8) – интактные кролики. NGF и EGF в крови и моче определяли ELISA методом соответствующими тест-наборами. При ИЦ/СБМП имеет место изменение NGF и EGF при различных вариантах экспериментальной модели, но более выраженные изменения наблюдаются при экспериментальном ИЦ/СБМП, вызванном токсическими веществами, содержащиеся в моче. Исследования уровня NGF и EGF на животных моделях ИЦ/СБМП в динамике показало их увеличение. Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на причинно-следственные связи. Наличие корреляционной взаимосвязи между NGF и EGF и ее усиление по мере прогрессирования ИЦ/СБМП указывает на рост пролиферации.

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, мочевой пузырь, экспериментальные модели, фактор роста нервов, эпидермальный фактор роста

## SUMMARY

### RESULTS OF STUDYING THE LEVELS OF NERVE GROWTH FACTOR AND EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN EXPERIMENTAL MODELS OF INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME

Sholan R.F.

Republican Medical Diagnostic Center, Baku, Azerbaijan

The article presents the results of assessing the levels of nerve growth factor (NGF) and epidermal growth factor (EGF) in blood and urine in various experimental models of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). IC/BPS was modeled on 53 white New Zealand female rabbits weighing 1500-2000 g in various ways: Group I (n=8) – injection of 70% alcohol solution into the bladder cavity; Group II (n=7) – injection of protamine sulfate into the bladder cavity; Group III (n=8) – injection of 0.5% hydrochloric acid (HCl) solution into the bladder; Group IV (n=15) – injection of urine taken from the animal's bladder into the wall of the bladder; Group V (n=7) – introduction of 0.9% sodium chloride (NaCl) solution into the bladder wall, group VI (n=8) – intact rabbits. NGF and EGF in blood and urine were determined by ELISA method with appropriate test kits. In IC/BPS, there is a change in NGF and EGF in different versions of the experimental model, but more pronounced changes are observed in experimental IC/PBS caused by toxic substances contained in the urine. Studies of the level of NGF and EGF in animal models of IC/PBS in dynamics showed their increase. The revealed correlations indicate a cause-and-effect relationship. The presence of a correlation relationship between NGF and EGF and its enhancement with the progression of IC/BPS indicates an increase in proliferation.

**Keywords:** interstitial cystitis/bladder pain syndrome, bladder, experimental models, nerve growth factor, epidermal growth factor.

*Redaksiyaya daxil olub: 24.08.2020*

*Çapa tövsiyə olunub: 21.09.2020*

*Rəyçi: Dosent M.Q.Həsənova*