

Solan R.F.¹, Qasımov E.K.², Rzayev F.H.³

EKSPERİMENTAL İNTERSTİSIAL SİSTİT MODELİ YARADILMIŞ HEYVANLARDA SİDİK KİSƏSİNİN SELİKLİ QIŞASININ SUBEPİTELİAL QATINDA TÖRƏNƏN ULTRASTRUKTUR DƏYİŞİKLİKLƏR

¹Respublika Mülaliə Diaqnostika Mərkəzinin Böyrək Xəstəlikləri və Transplantologiya şöbəsi;Azərbaycan Tibb Universitetinin ²Histologiya, Embriologiya və Sitologiya kafedrası və³Elmi-Tədqiqat Mərkəzinin Elektron Mikroskopiya Laboratoriyası, Bakı

Məqalədə interstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromu (IS/ASKS) modeli yaradılmış heyvanlarda sidik kisəsinin subepitelial qatının struktur elementlərində baş verən dəyişiklikləri öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilməlidir.

IS/ASKS modeli çəkisi 1500-2000 q olan Yeni Zelandiya dovşanlarının sidik kisəsindən götürülmüş 0,5 sm² sidiyin sidik kisəsinin subepitelial qatına yeridilməsi üsulu ilə yaradılmışdır (n=15), kontrol qrupunda (n=7) sidik kisəsinin divarına 0,5 ml 0,9%-li NaCl məhlulu yeridilmişdir. Sidiklikdən götürülmüş biopsiya materiallarından elektron mikroskopiyada qəbul olunmuş protokollar əsasında hazırlanmış bloklardan alınmış kəsiklər işıq və elektron mikroskoplarında tədqiq edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, kontrol qrupla müqayisədə eksperimental qrupda 7 gün ərzində qazanılmış immunitet fəonunda (funksional aktiv plazmatik hüceyrələr üstünlük təşkil edir) xronik iltihabi prosesin inkişafı nəticəsində meydana çıxan ödem mayesi sidikliyin subepitelial qatında yerləşən sıx formalaşmış birləşdirici toxuma qatının təbii pozaraq silikli qışada olan büküülərinin tam açılması və urotelial səddə struktur pozulmaları səbəb olur. İmmunkompetent hüceyrələrdə (bəzi limfositlərdən başqa) struktur dəyişikliklər aşkar edilməyib halda, fibrositlər tipə aid edilən hüceyrələrdən funksional çatışmazlıqla nəticələnə bilən sitotomiya əlamətləri ilə yanaşı, dənəli endoplazmatik sistemlərdə destruktiv dəyişikliklər aşkar edilir. Əzələ qışasında sayə əzələ hüceyrələrinin əsasən sitotomiyaya nəticəsində formalaşan vezikullarla və ödem mayesi ilə əhatə olunmaları sinir-əzələ əlaqələrinin pozulmasına səbəb olur. Sayə əzələ hüceyrələrinin plazmolemmalarında kaveolaların sayının kəskin azalması və perinuklear sahədə yerləşən mitoxondriyaların vakuolizasiyası müşahidə edilmişdir.

Açar sözlər: interstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromu, sidik kisəsi, subepitelial qatın dezorganizasiyası, xronik iltihab, fibrositar hüceyrələrin sitotomiyası

Ключевые слова: интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, мочевого пузыря, дезорганизация субэпителиального слоя, хронический воспалительный процесс, цитотомия фиброцитарных клеток

Key words: interstitial cystitis / painful bladder syndrome, bladder, disorganization of the subepithelial layer, chronic inflammatory process, cytotomy fibrocytes

İnterstisial sistit və ya ağrılı sidik kisəsi sindromu (İS və ya ASKS) xronik çanaq ağrıların ən çox rast gəlinən səbəblərindən biridir [1]. İS/ASKS-in etiologiyası və patogenezi ilə bağlı mövcud qeyri-müəyyənlik uğurlu müalicə prinsiplərinin işlənilməsi hazırlanmasında da problemlər yaradır [2]. Digər tərəfdən İS/ASKS-in tez-tez qıcıqlanan bağırsağ sindromu, fibromialgiya, xronik yorğunluq sindromu, narahatlıq, anorektal diskeziya, Şeçner sindromu və bir sıra sidik kisəsi ilə bilavasitə əlaqəli olmayan sindromlarla oxşar

klinika malik olduğunu da qeyd etmək lazımdır [3, 4].

Rezervuar funksiyasını yerinə yetirən sidik kisəsinin selikli qışası onun mənfəzində toplanan, tərkibində zəhərli, osmotik və infeksiya amillər rast gəlinən sidiyin davamlı təsirinə məruz qalan orqandır. Sidik kisəsi divarının elementlərinin bütövlüyünün təmin etmək üçün onun selikli qışası bəzi müəlliflərin məlumatına əsasən, funksional imkanlarına görə epidermal baryerdən aşağı olmayan, sədd rolunu oynayan özünəməxsus struktur xüsusiyyətlə-

rinə malikdir [5, 6]. Çox mühüm məqamlardan biri də budur ki, sidik kisəsinin funksional pozulmalarından hesab olunan hiperaktiv sidik kisəsi və ağrı sindromlarının sidik kisəsinin selikli qışasında baş verən dəyişikliklərlə əlaqələrin olub-olmaması hələlik dəqiqləşdirilməyib [7]. Bütün təsvir olunanlar haqqında əsaslı məlumatları ancaq adekvat eksperimental modellərin üzərində aydınlaşdırmaq mümkündür.

Biz dovşanlar üzərində apardığımız tədqiqat zamanı sidik kisəsindən götürüldüyümüz sidiyi həmin orqanın selikli qışasına yeridərək yaratdığımız İS/ASKS modeli şəraitində sidikdə və qanda bu xəstəliyin potensial biomarkerlərindən birinin – sinir böyüməsi aminlinin (NGF) artdığını müşahidə etmişik [8]. Bu üsulla yaradılan modeldə sidikliyin divarından götürülmüş biopsiya materialları işıq və elektron mikroskopik səviyyələrdə tədqiq zamanı [9] sidikliyin selikli qışasında iltihabi prosesin inkişafı və selikli qışanın epitel örtüyündə urotelial səddin pozulma əlamətləri müəyyən edilmişdir. Mövcud ədəbiyyat materiallarında sidik kisəsinin normal fəaliyyətinin təmin olunmasında [10] və müxtəlif xarakterli patoloji proseslər zamanı sidikliyin xüsusi səfəsinin hüceyrəvi və fibrillər elementlərində, damar və sinir əlaqələri ilə yanaşı sayə əzələ hüceyrələrində baş verən dəyişikliklər həmişə ön plana çəkilir [11, 12].

Göstərilənləri nəzərə alaraq, tədqiqat işində sidiyin sidik kisəsinin selikli qışasına yeridilərək yaradılmış İC/ASKS eksperimental modelində sidik kisəsinin subepitel sahəsində yerləşən yerli (rezident) və gəzən (transizit) qat damarlarının divarlarının təşkilində iştirak edən və əzələ qışasını formalaşdıran sayə əzələ hüceyrələri ilə yanaşı, fibrillər quruluşu malik strukturların işıq və elektron-mikroskopik səviyyələrdə tədqiq etməyi qarşıma məqsəd qoyduq.

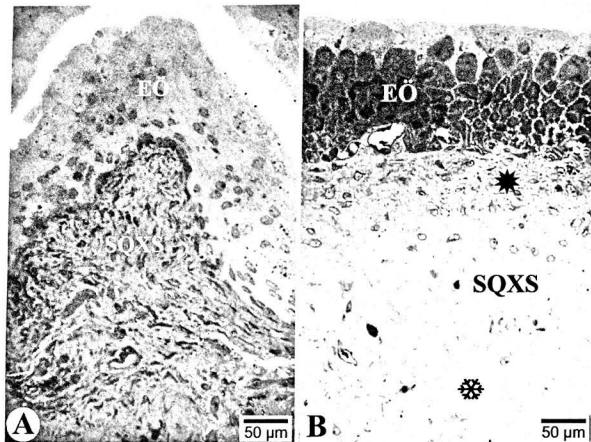
Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat 22 bac İC/ASKS modeli yaradılmış kütəsi 1500-2000 q olan şinşilla tipli dişi ağ dovşanlarda aparılmışdır. Laboratoriya heyvanlarının qulluq qaydalarına (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) [13] ciddi əməl edilmişdir. Dovşanlarda İS/ASKS modeli heyvanı sidik kisəsinin götürülmüş 0,5 sm² sidiyi sidik kisəsinin selikli qışasına yeritmək yolu ilə yaradılmışdır (n=15), kontrol qrupunda (n=7) isə 0,5 sm² sidik kisəsinin divarına 0,9%-li NaCl məhlulu yeridilmişdir.

Tədqiq olunan heyvanlardan götürülmüş nümunələr

0,1M fosfat buferində (pH 7,4) hazırlanmış 2%-li paraformaldehid, 2%-li qlutaraldehid və 0,1%-li pikrin turşusundan ibarət məhlulla fiksasiya edilmişdir. Nümunələr ən azı bir sutka həmin fiksatorada nümunələr qaldıqdan sonra, iki saat ərzində fosfat buferində (pH 7,4) hazırlanmış 1%-li osmium tetroksid məhlulunda postfiksasiya edilir. Materialdan elektron mikroskopiyada qəbul olunmuş ümumi protokollar əsasında Araldit-Epon blokları hazırlanır [14]. Bloklardan Leica EM UC7 ultramikrotomunda alınmış yarımməzək (1-2µm) kəsiklər metilen abəsi, azur II və asit fiksinalı və ya toluoidin abəsi ilə rənglənmiş, Promos Star (Zeiss) mikroskopunda baxılaraq lazımı hissələrin şəkilləri Canon D650 rəqəmsli fotokamera ilə çəkilmişdir [15]. Eyni bloklardan alınmış 50-70 nm qalınlıqlı ultranazik kəsiklər əvvəlcə 2%-li uranil-asetat məhlulu, sonra NaOH-in 0,1N qatılığı məhlulunda hazırlanmış 0,6%-li təmiz qurğuşun-sitratla rənglənmişdir. Ultranazik kəsiklər 80-120 kv gərginlik altında JEM-10400 transmisyon elektron mikroskopunda tədqiq olunaraq elektronqramlar çəkilmişdir. Təsvirin morfometrik analizi Almaniyanın «Olympus Soft Imaging Solutions GmbH» şirkəti tərəfindən hazırlanmış kompüter programı (The TEM imaging platform) vasitəsilə TIF formatında çəkilmiş elektronqramlarda yerinə yerilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Əldə olunan materiallar birmənalı göstərir ki, Yeni Zelandiya dovşanlarında sidik kisəsinin selikli qışasının strukturu artıq dərslərlə daxil edilmiş məlumatlardan fərqli quruluşla malikdir. Belə ki, sidik kisəsinin selikli qışasında ayrı (diskret), struktur kimi selikli qışamın əzələ səfəsi aşkar olunmur. Bununla da sidik kisəsinin epitel örtüyünün bazal səfəsi ilə əzələ qışası arasında yerləşən hüceyrəvi və fibrillər elementləri ilə birlikdə epitel-altı-subepitelial struktur (qat) kimi təsvir olunmalıdır.

Sidik kisəsinin selikli qışasında olan büküş boyunca və ondan 2 mkm aşağı epitelaltı qat azur II və füksinlə tünd rəngləndikdə işıq mikroskopunda aydın görünən sort birləşdirici toxuma elementlərindən ibarətdir (Şəkl. 1A). Elektron-mikroskopik tədqiqatda sidik kisəsinin epitel örtüyünün bazal səfəsindən (şəkl.2A-da oxla işarə olunub) başlayaraq, sort birləşdirici toxuma elementləri subepitelial qat boyu (Şəkl. 2B) müşahidə edilir. Göründüyü kimi, hüceyrəvi elementləri azlıq təşkil edən subepitelial qat istiqamətli kəskin olan bar-birindən fərqlənən kollagen lifi dəstələrindən ibarətdir. Bələliklə, sidik kisəsinin epitel örtüyü qərilməyə kəskin müqavimət göstərən sort birləşdirici toxuma elementlərinin üzərində yerləşir.

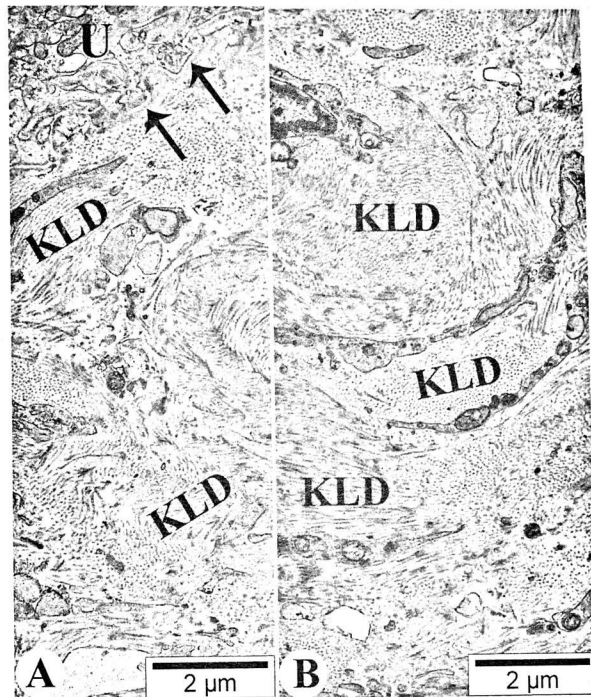


Şək. 1. Kontrol qrup və sidik kisəsinin divarına sidik yeridildikdən 7 gün sonra sidik kisəsinin selikli qişasının epitel örtüklərinin və xüsusi səfəhələrinin struktur xüsusiyyətləri. A və B – yarımnazik kəsiklərdən çəkilmiş mikrofotolar. İzahı mətdə verilmişdir. Boyaq: metilen abısı, azur II və əsasi füksin. İstifadə olunmuş qısaltmalar: EÖ – epitel örtüyü; SQXS – selikli qişanın xüsusi səfəhi; * – subepitelial birləşdirici toxuma; ⚙ – ödem mayesi

Sidik kisəsi divarına sidiyin yeridilməsi nəticəsində yaradılmış İS/ASKS modelində subepitelial qatın ancaq epitel örtüyünün bilavasitə yaxınlığında yerləşən hissəsində (şək. 1B-də ulduzla işarə olunub) sıx birləşdirici toxuma elementləri aşkar edilərsə də, digər nahiyələrdə (şək. 1B-də qar dənəsi ilə işarə olunub) ödem mayesinin təsirinə kollagen lifi dəstələri və hüceyrəvi elementlərinin sıxlığının kəskin surətdə azalması aydın nəzərəçarır. Bunun nəticəsidir ki, eksperimental heyvanların epitel örtüyündə rast gəlinən büküşlərin sayı və hündürlüyü kəskin surətdə azalır (şək. 1B). Əldə olunan nəticələr göstərir ki, eksperimental qrup dovşanların selikli qişasında iltihabi prosesin əlaməti olaraq tranzitor qrup hüceyrələrin (makrofaq-lar, eozinofillər, mononuklear hüceyrələr, lim-fositlər, plazmatik hüceyrələr) sayının, ələkü-sus, damarotrafı sahələrdə artması müşahidə olunur. Adları çəkilən hüceyrələrin əksəriy-

yəti 3-cü şəkildə əks etdirilmişdir.

Göründüyü kimi, mononuklear hüceyrələrin sitoplazmalarında (şək. 3A-nın sol tərəfində), sekretor dənəciklərinin mərkəzində yerləşən eozinofillərin sitoplazmalarında (şək. 3A-nın sağ tərəfində), plazmatik hüceyrələrin nüvəsinin formasında, hetero- və eukromatinin topoqrafik vəziyyətlərində, hematoksilin-eozinlə neqativ rənglənən nüvəotrafı hissəsində, sitoplazmasının əksər hissəsini tutan dənəli endoplazmatik şəbəkə strukturlarında (şək. 3B), makrofaq-ların və onların çıxıntılarında (şək. 3C) nəzərəcarpacaq ultrastuktur dəyişikliklər aşkar edilmişdir. Şək. 3C-də tranzitor hüceyrələrdən sitoplazmasında heterofaqosom olan makrofaq-ların və plazmatik hüceyrələrin üç fraqmentində struktur dəyişiklikləri nümayən edilmədiyi halda, rezident hüceyrələrə aid olan fibroblastların nüvəotrafı və periferik hissələrində nəzərəcarpacaq dəyişikliklər aşkar olunur.

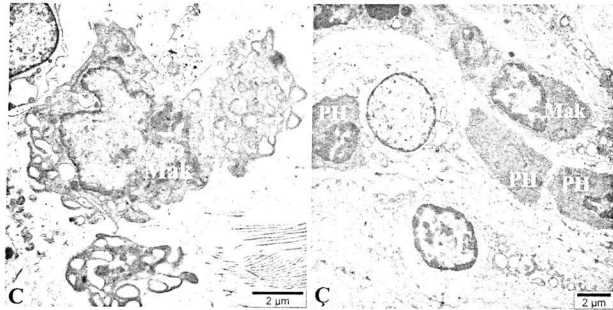
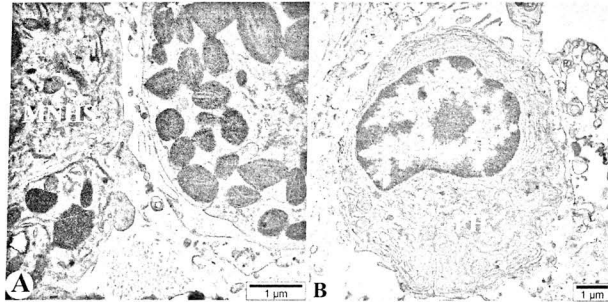


Şək. 2. Subepitelial sidik kisəsinin epitel örtüyünün bazal səfəhsinə (oxlarla işarə olunub) söykənən (A) və doridə yerləşən hissələrinin elektron-mikroskopik şəkilləri. Ultanazik kəsiklərdən çəkilmiş elektronqramlar. Boyaq: uranilasetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İzahı mətdə verilmişdir. İstifadə olunmuş qısaltmalar: U – uretlet; KLD – kollagen lifi dəstələri.

Mövcud ədəbiyyat materiallarında selikli qişanın subepitelial qatında fibrosit tipinə aid interstisial hüceyrələr [11, 16], miofibrillər [17, 18] və teleositlər [19] olduğunu qeyd edirlər.

Elektronqramda proqramlaşmış ölümlə forması sayılan optik vezikullar (Şək. 4A-da V ilə işarə olunub) müşahidə edilir. Ancaq vezikulların monfəzlərində superkondensasiyaya məruz qalmış nüvə parçalarının və digər sitoplazmatik orqanelərin olmaması burada

apoptoz formalarının heç birinə məxsus əlamətin olmadığını göstərir. Digər tədqiqat, elektronqramın aşağı hissəsində yerləşən vezikulların sitoplazmadan tam ayrılmağı göstərir. Nüvəotrafı hissəsində genişlənmiş dənəli endoplazmatik şəbəkənin genişlənmiş sisternası, tək-tək ribosomlar və mitoxondri yerləşən fibroblastın ətrafında üç vezikul vardır (Şək. 4B). Onlardan mərkəzdə yerləşən sitoplazmadan tam ayrılmağı aydın göstərir.

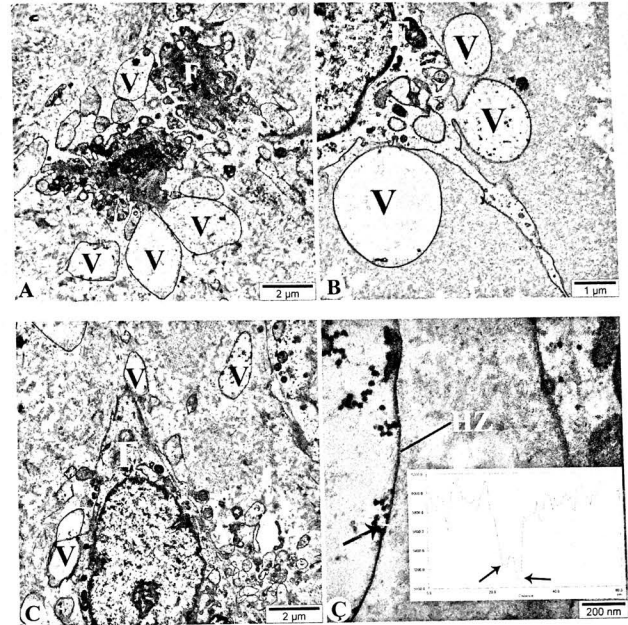


Şək. 3. Sidik kisəsinin divarına sidik yeridildikdən 7 gün sonra kisənin selikli qişasının xüsusi səfəhsində rast gəlinən tranzitor və yerli hüceyrələrin ultrastruktur xüsusiyyətləri (ultranzatik kəsiklərdən çəkilmiş elektronqramlar). Boyaq: uranilasetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İzahı mətdə verilmişdir. İstifadə olunmuş qısaltmalar: E – eozonofil; PH – plazmatik hüceyrə; MNHS – mononuklear hüceyrənin sitoplazması; Mak – makrofaq; F – fibroblast

Beləliklə, vezikulların fibrositar hüceyrələrdən ayrılaraq hüceyrəarası sahələrə daxil olduqlarını söyləmək olur. Maraq doğuran ikinci məsələ vezikulların divarında olan strukturların üçqatlı hüceyrə zarları ilə əhatə olunub olunmamasıdır. Şək. 4C-nin yuxarı sağ tərəfində yerləşən vezikulu əhatə edən strukturların elektron mikroskopunun 100 000 dəfə böyüdülmüş fraqmenti şək. 4C-də nümayiş etdirilmişdir. Vezikulu təşkil edən zərin plazmolemmaya xas üçqatlı quruluşu görünməklə yanaşı, histoqramda 10 nm qalınlığa malik zərin daxil və xarici osmiofil qatla-

rının topoqrafik vəziyyətlərinə uyğun şəffəqliq dərəcəsinin azalmasında iki hündürlüyün (şək. 4C-də oxlarla göstərilib) aşkar olunması tədqiq olunan obyektin hüceyrə zarı olduğunu təsdiq edir.

Beləliklə, fibrositar tipə aid olan hüceyrələrin ətraflarında yerləşən vezikulların hamısının sitotomiya üsulu ilə hüceyrə zarından formalaşdığı aydın olur. Hüceyrədən ayrılan vezikullar hüceyrəarası sahədə yerlərini dəyişməklə yanaşı, onların divarlarının bir hissəsi ödem mayesinin təsiri altında təhlükəni itirir (şək.5 A və 5B). Maraqlısı odur ki, əksər

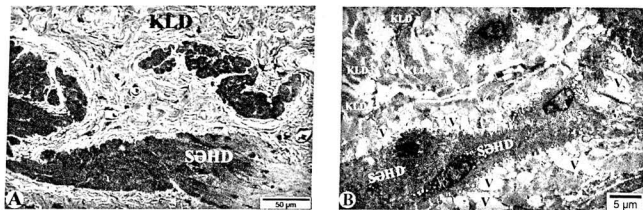


Şək. 4. Sidik kisəsinin divarına sidik yeridildikdən 7 gün sonra kisənin selikli qişasının xüsusi səfəhsində fibroblastların sitotomiyası nəticəsində hüceyrə zarı ilə əhatə olunmuş qovucuqlardan formalaşan ekzosomların histotopografiyası (A, B, C), onları əhatə edən hüceyrə zarının 100 000 dəfə böyüdülmüş şəkli və onun oxla göstərilmiş xət üzrə histoqramı (Ç). A-Ç – ultranzatik kəsiklərdən çəkilmiş elektronqramlar. Rəng: uranilasetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İzahı mətdə verilmişdir. İstifadə olunmuş qısaltmalar: F – fibroblast; V – formalaşmasının müxtəlif dövrlərində olan vezikullar; HZ – hüceyrə zarı.

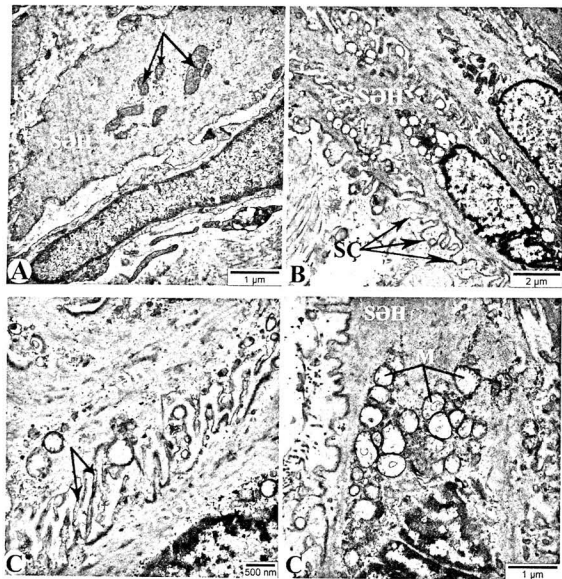
vezikulların divarlarının təhlükə pozulsa da, onların mənfəzlərində ödem mayesi aşkar olunmur. Səbəb kimi bioplatların fiksasiyası və dehidratasiyası zamanı vezikulları əhatə edən zarların deformasiyaya uğrayaraq təhlükəni itirməsini göstərmək olar.

Kontrol qrupla müqayisədə İS/ASKS eksperimental modelində sidik kisəsinin saya əzələ hüceyrələri dəstələrindən formalaşan əzələ qatında da nəzərəcarpacaq dəyişikliklər aşkar edilmişdir. Şək. 5A-dan görüldüyü kimi, saya əzələ hüceyrələri dəstələrini hər

tərəfdən sərt formalaşmamış birləşdirici toxuma elementlərinə xas olan müxtəlif istiqamətli kollagen lifləri ilə və mənfəzinin az bir hissəsində qanmı formalı elementləri yerləşən damarlarla əhatə olunurlar. Tədqiq olunan eksperimental modeldə dartılmış vəziyyətdə olan saya əzələ hüceyrələri dəstələri vezikullarla, ödem mayesi və müxtəlif istiqamətdə yerləşən deformasiyaya maruz qalmış kollagen lifləri dəstələri ilə əhatə olunur (Şək. 5B). Əldə edilmiş məlumatlar göstərir ki, sidik kisəsi divarına sidik yeridilməsi zamanı saya



Şək. 5. Kontrol qrupda sidik kisəsinin xüsusi səhəsi tərkibində müxtəlif istiqamətli sıx yerləşən kollagen lifi dastələri ilə əhatə olunmuş saya azələ hüceyrələri dastələri (A), sidik kisəsinin divarına sidik yeridildikdən 7 gün sonra sidik kisəsinin selikli qişasının xüsusi səhəsində plazmolemma ilə əhatə olunmuş qovuqcuqların, ödem mayesinin və deformasiyaya məruz qalmış kollagen lifi dastələri ilə əhatə olunmuş saya azələ hüceyrələri (B). Boyaq: A – metilen abısı, azur II və əsasi füksin; B – uranilasetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İstifadə olunmuş qısaltmalar: KLD – kollagen lifi dastələri; SƏHD – saya azələ hüceyrələri dastəsi; V – formallaşmışın müxtəlif dövrlərində olan vezikullar.



Şək. 6. Kontrol qrupu (A) ilə müqayisədə sidik kisəsinin divarına sidik yeridildikdən 7 gün sonra kisanin selikli qişasının xüsusi səhəsində yerləşən saya azələ hüceyrələrinin ultrastrukturunda baş verən dəyişikliklər. A-C – ultranazik kəsiklərdən çəkilmiş elektronqramlar. Boyaq: uranilasetat və təmiz qurğuşun-sitrat. İzahı mətnə verilmişdir. İstifadə olunmuş qısaltmalar: K – kaviollar; M – mitoxondri; SC – sitoplazmatik çıxıntılar; SƏH – saya azələ hüceyrəsi.

azələ lifləri dastələrini əhatə edən strukturlarla yanaşı, azələ hüceyrələrinin özlərinin struktur elementlərində də kontrol qrupla müqayisədə nəzərəçarpancaq destruktiv dəyişikliklər aşkar olunur. Kontrol qrupunda azələ qişasında saya azələ hüceyrələrinin nüvəətrafı hissələrində nəzərəçarpancaq dəyişikliyə məruz qalmamış mitoxondriolar və müxtəlif ölçüdə çilikogen dənələri əhatəsində boylama kəndələn istiqamətdə aktin-miozin kaskları yerləşir (Şək. 6A).

İS/ASKS eksperimental modelində saya azələ hüceyrələrində ilk nəzərəçarpan dəyişiklik onların sorkolemlarını boyunca ətrafda yerləşən kollagen lifləri istiqamətində müxtəlif hündürlüklü sitoplazmatik çıxıntıların formalaşmasıdır (şək. 6B-də SC kici göstərilib).

Saya azələ hüceyrələrinin bir-birinə baxan səthlərində (şək. 6C-də diaqonal boyu) sitoplazmatik çıxıntıları nazikliyi və uzunluqlarına görə fərqlənir. Nazik sitoplazmatik çıxıntıların əsaslarının yaxınlığında pinositoz qovuqcularına bənzər toplandıqlarına olmasına baxmayaraq, tünd cisimlər aşkar olunmurlar.

Elektron mikroskopun nisbətən kiçik böyüdücülərində (Şək. 6B) eksperimental qrupda da saya azələ hüceyrələrinin nüvə ətrafı sahələrində mitoxondrioların toplanması aşkar olunur. Ancaq həmin sahələrin böyüdülmüş şəkillərində (şək. 6C) mitoxondrioların daxili və xarici zarları ilə yanaşı, daraqların aşkar olunmaması təsvir olunan sahələrdə yerləşən strukturların vakuolizasiyaya məruz qaldığını göstərir.

Ədəbiyyat

1. Шурпяк С.А. Менеджмент болевого синдрома мочевого пузыря. Сокращенный вариант // Здоровье женщины. – 2017. № 2 (118). – С. 139-148.
2. Tyagi P., Moon C.H., Janicki J., et al. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis // F1000Res., – 2018. Vol. 7. pii: F1000 Faculty Rev-1771. doi: 10.12688/f1000research.16096.1.
3. Лоран О.Б., Сняжкова Л.А., Митрохин А.А., Плесовский А.М., Шрейнберг М.Л., Винарова Н.А. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита // Медицинский совет, – 2011. № 11 (12). – С. 15-19.
4. Malde S., Palmisani S., Al-Kaisy A., Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome // BJU Int., – 2018. Vol. 122 (5), – pp. 729-743. doi: 10.1111/bju.14399
5. Wu X.R., Kong X.P., Pellicer A., Kreibich G., Sun T.T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease // Kidney Int., – 2009. Vol. 75 (11), – pp. 1153-1165. doi: 10.1038/ki.2009.73
6. Ingersoll M.A., Albert M.L. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa // Mucosal Immunol., – 2013. Vol. 6 (6), – pp. 1041-1053. doi: 10.1038/mi.2013.72
7. Fry C.H., Vahabi B. The role of the mucosa in normal and abnormal bladder function // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., – 2016. Vol. 119 (3), – pp. 57-62. doi: 10.1111/bcpt.12626
8. Шолан Р.Ф. Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология, – 2019. №3, – С. 178-181.
9. Шолан Р.Ф., Гасымов Э.К. Электронно-микроскопическая характеристика слизистой оболочки мочевого пузыря при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря в эксперименте // Урология, – 2020. №4, – С. 14-17. doi:https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.14-17
10. Andersson K.E., McCloskey K.D. Lamina propria: the functional center of the bladder? // NeuroUrol. Urodyn., – 2014. Vol. 33 (1), – pp. 9-16. doi: 10.1002/nau.22465.
11. Rahnama'i M.S., Koevering G., Kerrebroeck P. Overactive bladder syndrome and the potential role of prostaglandins and phosphodiesterases: an introduction // Nephrourol. Mon., – 2013. Vol. 5 (4), – pp. 934-45. doi:10.5812/numonthly.14087.
12. Kullmann F.A., McDonnell B.M., Wolf-Johnston A.S., et al. Inflammation and Tissue Remodeling in the Bladder and Urethra in Feline Interstitial Cystitis Front // Syst. Neurosci., – 2018. Vol. 13, – pp. 12-13. doi: 10.3389/fnsys.2018.00013
13. 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
14. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa: Humana Press. – 2007. 625 p.

15. D'Amico F. A polychromatic staining method for epoxy embedded tissue: a new combination of methylene blue and basic fuchsin for light microscopy // *Biotech. Histochem.*, – 2005. Vol. 80 (5-6), – pp. 207-210.
16. Johnston L., Woolsey S., Cunningham R. et al. Morphological expression of KIT positive interstitial cells of Cajal in human bladder // *J Urol.*, – 2010. Vol. 184 (1), – pp. 370-377. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.005
17. Wiseman O.J., Fowler C.J., Landon D.N. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast // *BJU Int.*, – 2003. Vol. 91 (1), – pp. 89-93. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.03802.x
18. Drake M.J., Fry C.H., Eyden B. Structural characterization of myofibroblasts in the bladder // *BJU Int.*, – 2006. Vol. 97 (1), – pp. 29-32.
19. Traini C., Faussone-Pellegrini M.S., Guasti D., et al. Adaptive changes of telocytes in the urinary bladder of patients affected by neurogenic detrusor overactivity // *J. Cell Mol. Med.*, – 2018. Vol. 22 (1), – pp. 195-206. doi: 10.1111/jcmm.13308

References

1. Shurpyak S.A. Menedzhment bolevoynogo sindroma mochevogo puzryura. Sokrashchenny variant [Management of bladder pain syndrome] // *Zdorov'ye zhenshchiny [Health of women]*, – 2017. Vol. 2 (118), – pp. 139-148.
2. Tyagi P., Moon C.H., Janicki J., et al. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis // *F1000Res.*, – 2018. Vol. 7. pii: F1000 Faculty Rev-1771. doi: 10.12688/f1000research.16096.1.
3. Loran O.B., Sinyakova L.A., Mitrokhin A.A., Plesovskiy A.M., Shteynberg M.L., Vinarova N.A. Sovremennyy vzglyad na problemu interstitsial'nogo tsistita [Modern view on the problem of interstitial cystitis // *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*, – 2011. Vol. 11 (12), – pp. 15-19.
4. Malde S., Palmisani S., Al-Kaisy A., Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome // *BJU Int.*, – 2018. Vol. 122 (5), – pp. 729-743. doi: 10.1111/bju.14399
5. Wu X.R., Kong X.P., Pellicer A., Kreibich G., Sun T.T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease // *Kidney Int.*, – 2009. Vol. 75 (11), – pp. 1153-1165. doi: 10.1038/ki.2009.73
6. Ingersoll M.A., Albert M.L. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa // *Mucosal Immunol.*, – 2013. Vol. 6 (6), – pp. 1041-1053. doi: 10.1038/mi.2013.72/
7. Fry C.H., Vahabi B. The role of the mucosa in normal and abnormal bladder function // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, – 2016. Vol. 119 (3), – pp. 57-62. doi: 10.1111/bcpt.12626
8. Sholan R.F. Sravnitel'naya otsenka urovnya faktora rosta nervov v eksperimental'nykh modelyakh interstitsial'nogo tsistita/sindroma boleznennogo mochevogo puzryura [Comparative evaluation of the level of nerve growth factor in experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and Clinical Urology]*, – 2019. Vol. 3, – pp. 178-181.
9. Sholan R.F., Gasyimov E.K. Elektronno-mikroskopicheskaya kharakteristika slizistoy obolochki mochevogo puzryura pri interstitsial'nom tsistite/sindrome boleznennogo mochevogo puzryura v eksperimente [Electron microscopic characterization of the mucous membrane of the bladder with interstitial cystitis/painful bladder syndrome in the experiment] // *Urologiya [Urology]*, – 2020. Vol. 4, – pp. 14-17. doi: https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.14-17
10. Andersson K.E., McCloskey K.D. Lamina propria: the functional center of the bladder? // *NeuroUrol. Urodyn.*, – 2014. Vol. 33 (1), – pp. 9-16. doi: 10.1002/nuu.22465.
11. Rahnama'i M.S., Koeveringe G., Kerrebroeck Ph. Overactive bladder syndrome and the potential role of prostaglandins and phosphodiesterases: an introduction // *Nephrourol. Mon.*, – 2013. Vol. 5 (4), – pp. 934-45. doi: 10.5812/numonthly.14087.
12. Kullmann F.A., McDonnell B.M., Wolf-Johnston A.S., et al. Inflammation and Tissue Remodeling in the Bladder and Urethra in Feline Interstitial Cystitis Front // *Syst. Neurosci.*, – 2018. Vol. 13, – pp. 12-13. doi: 10.3389/fnsys.2018.00013
13. 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
14. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa: Humana Press, – 2007. 625 p.
15. D'Amico F. A polychromatic staining method for epoxy embedded tissue: a new combination of

- methylene blue and basic fuchsin for light microscopy // *Biotech. Histochem.*, – 2005. Vol. 80 (5-6), – pp. 207-210.
16. Johnston L., Woolsey S., Cunningham R. et al. Morphological expression of KIT positive interstitial cells of Cajal in human bladder // *J Urol.*, – 2010. Vol. 184 (1), – pp. 370-377. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.005
17. Wiseman O.J., Fowler C.J., Landon D.N. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast // *BJU Int.*, – 2003. Vol. 91 (1), – pp. 89-93. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.03802.x
18. Drake M.J., Fry C.H., Eyden B. Structural characterization of myofibroblasts in the bladder // *BJU Int.*, – 2006. Vol. 97 (1), – pp. 29-32.
19. Traini C., Faussone-Pellegrini M.S., Guasti D., et al. Adaptive changes of telocytes in the urinary bladder of patients affected by neurogenic detrusor overactivity // *J. Cell Mol. Med.*, – 2018. Vol. 22 (1), – pp. 195-206. doi: 10.1111/jcmm.13308

Шолан Р.Ф.¹, Гасымов Э.К.², Рзаев Ф.Г.³

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУБЭПИТЕЛИАЛЬНОГО СЛОЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

¹Отдел болезни почек и трансплантологии Республиканского лечебно-диагностического центра, Баку; ²Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии и ³Лаборатория электронной микроскопии Научно-исследовательского центра Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

Резюме. В статью представлены сведения об исследовании по изучению изменений структурных элементов, участвующих в формировании субэпителиального слоя мочевого пузыря, на экспериментальной модели интерстициального цистита / синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП).

Модель ИЦ/СБМП была создана путем инъекции 0,5 см³ мочи, взятой из мочевого пузыря новозеландских кроликов массой 1500-2000 г в субэпителиальный слой мочевого пузыря (n = 15), в контрольной группе (n = 7) в стенку мочевого пузыря вводили 0,5 мл 0,9% раствора NaCl. Срезы блоков, приготовленных на основе протоколов, принятых для электронной микроскопии из материалов биопсии стенки мочевого пузыря, исследовали под световым и электронным микроскопом.

Полученные данные показывают, что в опытной группе по сравнению с контрольной группой на фоне приобретенного иммунитета в течение 7 дней (преобладание функционально активных плазматических клеток) отечная жидкость, образовавшаяся в результате хронического воспалительного процесса, проникая в субэпителиальный слой мочевого пузыря, вызывает полное раскрытие складок на слизистой оболочке и структурные нарушения уротелиального барьера. При отсутствии структурных изменений в иммунокомпетентных клетках (за исключением некоторых лимфоцитов) деструктивные изменения обнаруживаются в гранулярных эндоплазматических цистернах наряду с признаками цитотомии, что может привести к функциональной недостаточности в клетках, принадлежащих к типу фиброцитов. Тот факт, что клетки мышечного слоя мочевого пузыря окружены пузырьками, образованными в основном цитотомическими пузырьками фиброцитов и отечной жидкостью, приводит к нарушению нервно-мышечных связей. Выявлено резкое уменьшение количества вавел в плазмолеммах клеток гладкой мускулатуры и вакуолизация митохондрий, расположенных в перинуклеарной области.

**ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE SUBEPITHELIAL LAYER
OF THE BLADDER MUCOSA IN AN EXPERIMENTAL MODEL
OF INTERSTITIAL CYSTITIS**

¹Republican Medical Diagnostic Center Department of Kidney Disease and Transplantology, Baku; ²Department of Histology, Embryology and Cytology and ³Electron Microscopy Laboratory
of Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article presents information about a study to investigate changes in the structural elements involved in the formation of the bladder subepithelial layer in the experimental model of interstitial cystitis / painful bladder syndrome (IC / PBS).

The IS / ASKS model was created by injecting 0.5 0,5 cm³ of urine taken from the bladder of New Zealand rabbits weighing 1500-2000 g into the subepithelial layer of the bladder (n = 15), in the control group (n = 7) 0.5 ml into the bladder wall 0, 9% NaCl solution was injected. Sections from blocks prepared on the basis of protocols adopted by electron microscopy from the bladder wall biopsy materials were examined under light and electron microscopes.

The obtained data show that in the experimental group compared with the control group against the background of acquired immunity for 7 days (predominance of functionally active plasma cells) edematous fluid formed as a result of chronic inflammatory process penetrating in the subepithelial layer of bladder causes complete opening of the folds in the mucous membrane and structural disorders of the urothelial barrier. In the absence of structural changes in immunocompetent cells (except for some lymphocytes), destructive changes are found in the granular endoplasmic cisterns, along with signs of cytotomy, which may result in functional insufficiency in cells belonging to the fibrocyte type. The fact that the cells muscular layer of the bladder is surrounded by vesicles formed mainly by cytotomy fibrocytes, and edematous fluid, leads to disruption of neuromuscular connections. A sharp decrease the number of caveola in the plasmolemmas of the smooth muscle cells and vacuolization of the mitochondria located in the perinuclear area were indentified.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Şolan Rəşad Fərhad oğlu – Respublika Müalicə Diaqnostika Mərkəzinin Böyrək Xəstəlikləri və Transplantologiya şöbəsinin rəhbəri, Bakı

E-mail: drrashad@hotmail.com

Rəyçi: tibb ü.f.d. O.Y.Məmmədzada