

# AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

*Əlyazması hüququnda*

## **İTERSTİSİAL SİSTİTİN/ AĞRILI SİDİK KİSƏSİ SİNDROMUNUN MODELƏŞDİRİLMƏSİ, ETİOPATOGENEZİNDƏ MULTİFAKTORİAL AMİLLƏRİN ARAŞDIRILMASI VƏ DİAQNOSTİK BİOMARKERLƏRİN ROLUNUN ÖYRƏNİLMƏSİ**

İxtisas: 3234.01 – Urologiya

3243.01 – Patoloji fiziologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Rəşad Fərhad oğlu Şolan**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

### **AVTOREFERATI**

**Bakı – 2022**

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Müalicə-Diaqnostika Mərkəzində, Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində, Histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasında, "İmmunologiya" laboratoriyasında, Mərkəzi Neftçilər Xəstəxanasının laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçilər:

professor  
**Ahmet Rahmi Onur**

tibb elmləri doktoru, professor,  
Əməkdar elm xadimi  
**Qalib Şalon oğlu Qarayev**

Rəsmi opponentlər:

tibb elmləri doktoru, professor  
**İlham Səmid oğlu Əhmədov**

**İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM**  
Azərbaycan Tibb Universitetinin  
**ELMI KATIBI**  
Tibb elmləri doktoru, professor  
Nazim Adil oğlu Pənahov

tibb elmləri doktoru, professor  
**İsmət Hüseyn oğlu Fiqarov**

tibb elmləri doktoru, professor  
**Həqiqət Əbdül qızı Qədirova**

tibb elmləri doktoru, professor  
**Olqa Leonidovna Morozova**

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən BED 2.06/3 Birdəfəlik dissertasiya şurası.

Dissertasiya şurasının  
sədri:

tibb elmləri doktoru, professor  
**Surxay İsmayıl oğlu Hadiyev**

Dissertasiya şurasının  
elmi katibi:

tibb elmləri doktoru, professor  
**Fariz Hidayət oğlu Camalov**

Elmi seminarın  
sədri:

tibb elmləri doktoru, professor  
**Əlimərdan Aşur oğlu Bağışov**

## IŞIN ÜMUMİ SƏCIYYƏSİ

**Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi.** İnterstitial sistit / ağrılı sidik kisəsi sindromu (İS/ASKS) çətin müəyyən edilən, diaqnozlaşdırılan və müalicə olunan xəstəliklərə aiddir. RICE (RAND Interstitial Cystitis Epidemiology) araşdırmalarına görə, 2,7%-dən 6,5%-dək amerikalı qadınlar İS/ASKS diaqnozuna uyğun sidik kisəsi simptomlarından əziyyət çəkir, bu da bu xəstəliyin geniş yayıldığını göstərir<sup>1</sup>. İS/ASKS-nun diaqnozlaşdırılmadan daha çox müşahidə olunduğu ehtimal edilir<sup>2</sup>.

Son zamanlarda geniş diaqnostik imkanlar və patofizioloji mexanizmlərin daha dərindən anlaşılması sayəsində bu xəstəliyin aşkarlanma tezliyi qadınlar arasında ən azı 2%-dək yüksəlmişdir. Bununla yanaşı, İS/ASKS diaqnozu qoymaq çətindir, çünki onun təzahürləri bir sıra digər uroloji və ginekoloji xəstəliklərə çox oxşardır<sup>3</sup>.

İS/ASKS 50 ildən çoxdur ki məlumdur, lakin xəstəliyin inkişafının patoloji mexanizmləri hələ də aydın deyil, etiologiyası sonadək öyrənilməyib və diaqnostikası digər xəstəliklərin istisna edilməsinə əsaslanır. Potensial patofizioloji səbəblərin sidik kisəsi dibinin apikal səthindəki qlikozaminoqlikan qatındakı qüsurdan, eləcə də autoimmun, iltihablı və neyrogen mexanizmlərdən, infeksiyalardan və s. ibarət olduğu düşünülür.

İS/ASKS etiologiyasının çoxsaylı səbəbləri ola bilər. Bu məsələnin aydınlaşdırılması və İS/ASKS patogenezinin daha yaxşı

---

<sup>1</sup> Berry, S.H. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States / S.H.Berry, M.N.Elliott, M.Suttorp [et al.] // J Urol, – 2011. 186(2), – p. 540-544; Konkle, K.S. Comparison of an Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Clinical Cohort With Symptomatic Community Women From the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study / K.S.Konkle, S.H.Berry, M.N.Elliott [et al.] // J Urol, – 2012. 187(2), – p. 508-512.

<sup>2</sup> Fang, Z., Xu, K. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: a Review and an Update // Current Bladder Dysfunction Reports, – 2016. 11(4), – p. 391–398.

<sup>3</sup> Davis, N.F., Gnanappiragasam, S., Thornhill, J.A. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public // Transl Androl Urol, – 2015. 4(5), – p. 506-511; Rosen, J.M., Klumpp, D.J. Mechanisms of pain from urinary tract infection // Int J Urol, – 2014. 21 (Suppl 1), – p. 26-32.

dərk edilməsi məqsədilə bu patologiyanın eksperimental modelləri yaradılır. Sidik kisəsinin funksiyalarını təhlil etmək üçün, bir qayda olaraq, sağlam heyvanlara kisədaxili və ya sistemli zərərli stimulların təsirinə əsaslanan modellərdən istifadə olunur<sup>4</sup>. Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlar tosqun hüceyrələrin müxtəlif modellərdə sidik kisəsi iltihabı və ağrıya məsul olduğunu göstərmişdir<sup>5</sup>. Lakin bu tədqiqatlara baxmayaraq, sistitlə əlaqəli tosqun hüceyrələrin rolu müəyyən edilməmişdir.

İS/ASKS sidik kisəsi ilə əlaqəli əsas simptomlarla bircə sistemli xroniki ağrı sindromu kimi baxılır. Lakin bu pozuntunu müəyyən etmək üçün hələ heç bir obyektiv marker və ya test təyin olunmamışdır. Müəyyən edilmişdir ki, bu xəstəliyin diaqnostikası səciyyəvi əlamətlərin mövcud olmaması ilə fərqlənir və “kənarlaşdırma” üsulu ilə aparılır<sup>6</sup>.

İS/ASKS-nun diaqnostika və müalicəsində çətinliyin yaranma səbəblərindən biri də pozuntu əlaməti olaraq qəbul edilən biokimyəvi markerlərin toxuma və mayelərdə (qan və sidik) olmamasıdır. İS/ASKS üçün biomarkerlərin müəyyənləşdirilməsinə yanaşmalardan biri də metabolitlərin fəaliyyətinin öyrənilməsidir. Tədqiqatçılar bir və ya bir neçə metaboliti – İS/ASKS olan pasientləri bu patologiyası olmayan pasientlərdən fərqləndirə bilən böyümə, çoxalma, inkişaf və əlaqədar digər proseslərdə iştirak edən maddələri nəzərdən keçirirlər<sup>7</sup>.

---

<sup>4</sup> Birder, L., Andersson, K-E. Animal Modelling of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome // *Int Neurourol J*, – 2018. 22(Suppl 1), – p. S3-9.

<sup>5</sup> Bicer, F. Chronic pelvic allodynia is mediated by CCL2 through mast cells in an experimental autoimmune cystitis model / F.Bicer, C.Z.Altuntas, K.Izgi [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*, – 2015. 308(2), – p. F103-113.

<sup>6</sup> Аль-Шукри, С.Х. Симптоматика и цистоскопическая картина у женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря / С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, М.Н.Слесаревская [и др.] // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова*, – 2017. 24 (4), – с. 50–54; Зайцев, А.В. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: современные подходы к диагностике и лечению / А.В.Зайцев, М.Н.Шаров, Р.А.Ибрагимов [и др.] // *Врач скорой помощи*, – 2018. №8, – с.16-26.

<sup>7</sup> Parker, K.S. Urinary Metabolomics Identifies a Molecular Correlate of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome in a Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network Cohort / K.S.Parker, J.R.Crowley, A.J.Stephens-Shields [et al.] // *EBioMedicine*, – 2016. 7, – p. 167-174.

Son illərdə İS/ASKS biomarkerlərinin tədqiqinə böyük diqqət yetirilir ki, onlardan biri də sinir böyüməsi faktorudur (NGF). Müəyyən edilmişdir ki, NGF afferent sinir uclarında tropomiozin reseptor kinazının və ya tirozinkinaz reseptorunun bağlanması sayəsində periferik toxumalarda nosiseptiv siqnalların ötürülməsi və gücləndirilməsində iştirak edir<sup>8</sup>. Kliniki və eksperimental məlumatlar sidik kisəsi toxumasında və sidikdə NGF səviyyəsinin yüksəlməsi ilə İS/ASKS zamanı kliniki təzahürlərin şiddətlənməsi arasında birbaşa əlaqəni göstərir<sup>9</sup>. Düşünülür ki, NGF İS/ASKS zamanı müşahidə olunan xroniki iltihabın yayılmasına və saxlanmasına potensial olaraq kömək edə bilər<sup>10</sup>. Bu fərziyyə NGF səviyyəsinin eksperimental İS/ASKS zamanı sidik kisəsi divarındakı leykosit və tosqun hüceyrələrin tərkibi ilə əlaqəsi barədə əvvəllər əldə etdiyimiz məlumatlarla dəstəklənir<sup>11</sup>.

İS/ASKS-nun sidik kisəsi divarındakı dəyişikliklərdən ibarət olduğu ehtimal olunur<sup>12</sup>. Son zamanlar əksər tədqiqatların diqqət mərkəzində olan heparin-əlaqəli böyümə faktoru (HB-EGF) və epidermal böyümə faktoru (EGF) səviyyələri epitelial hüceyrələrin proliferasiyası üçün mühüm amildir<sup>13</sup>. Bundan əlavə, İS/ASKS

---

<sup>8</sup> Prato, V., Taberner, F.J., Hockley, J.R.F. Functional and Molecular Characterization of Mechanosensitive “Silent” Nociceptors // Cell Rep, – 2017. 21(11), – p. 3102-3115.

<sup>9</sup> Liu, H-T. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment / H-T.Liu, P.Tyagi, M.B.Chancellor [et al.] // BJU Int, – 2009. 104(10), – p. 1476-1481.

<sup>10</sup> Tyagi, P. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis [version 1; peer review: 2 approved] / P.Tyagi, C.H.Moon, J.Janicki [et al.] // F1000Research, 2018. 7(F1000 Faculty Rev), – p. 1771.

<sup>11</sup> Шолан, Р.Ф. Уровень фактора роста нервов и его связь с содержанием лейкоцитов и тучных клеток при экспериментальном интерстициальном цистите / синдроме болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости, – 2019. 9(3), – с. 5-11.

<sup>12</sup> Слесаревская, М.Н., Игнашов, Ю.А., Кузьмин, И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости, – 2017. 7(2), – с. 25-30.

<sup>13</sup> Keay, S.K., Birder, L.A., Chai, T.C. Evidence for Bladder Urothelial Pathophysiology in Functional Bladder Disorders // Biomed Res Int, – 2014. – p. 865463; Kim, S.R. NGF and HB-EGF: potential biomarkers that reflect the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome / S.R.Kim, Y.J.Moon, S.K.Kim [et al.] // Yonsei Med J, – 2015. 56 (1), – p. 204-211.

patogenezində iltihab zülallarının rolu istisna edilmir. EGF İS/ASKS olan pasientlərin sidiyində üç biomarkerdən biri kimi təsbit edilsə də, hazırda EGF səviyyələrində fərqlərin kliniki baxımdan əhəmiyyəti aydın deyil, İS/ASKS olan pasientlərdə HB-EGF və sitokinlərin konsentrasiyası barədə məlumatlar az saydadır.

İS/ASKS zamanı sidik və ya zərdab biomarkerlərinin sonrakı tədqiqi xəstəliyin erkən diaqnostikasının effektivliyinin yüksəldilməsi üçün ümidverici görünür, çünki yalnız kliniki simptomlara və sistoskopik təsvirə əsaslanan diaqnozun qoyulması kifayət deyildir.

İS/ASKS-nun bir çox səbəb faktorları təsvir edilmişdir, bununla belə, səbəb-nəticə əlaqəsinin müasir anlamı hələ də urotelinin zəhərli maddələr, allergenlər və ya sidikdən çıxan bakteriyalarla zədələndiyini göstərir ki, bu da sidik kisəsi divarının daxili qatındakı iltihab prosesinin inkişafının əsas səbəbi ola bilər<sup>14</sup>.

Təklif olunan potensial patofizioloji səbəblərə sidik kisəsi dibinin apikal səthindəki qlikozaminoqlıq qatındakı qüsurlar, sidik kisəsində urotelinin disfunksiyasına səbəb olan iltihablı proses, autoimmun və neyrogen mexanizmlər, yoluxucu xəstəlik və s. daxildir. Bu halda xroniki iltihab İS/ASKS-in bir sıra tədqiqatlarla təsdiqlənən əsas patologiyası hesab olunur. Sidik kisəsinin histopatologiyasına aid məlumatlar İS/ASKS-in hüceyrə vasitəçiliyi ilə əlaqəli immun mexanizmlərinin rolunu ortaya qoymuşdur ki, bu da autoimmun iltihabın bu xəstəliyi olan pasientlərin alt qruplarında yəqin ki, patofiziologiyanın tərkib hissəsi olduğunu istisna etmir<sup>15</sup>.

Beləliklə, İS/ASKS-in öyrənilməsinin aktualığı bir çox səbəblə, xüsusən onun inkişaf mexanizmləri, bu xəstəliyin potensial biomarkerləri barədə yekdil fikrin olmaması, İS/ASKS zamanı kliniki və sistoskopik mənzərəni aydınlaşdıracaq perspektivli tədqiqatlara tələbatla əlaqələndirilir. Uzun illər öyrənilməsinə

---

<sup>14</sup> Игнашов, Ю.А., Кузьмин, И.В., Слесаревская, М.Н. Синдром болезненного мочевого пузыря: исторические аспекты // Урологические ведомости, – 2016. 6(3), – с. 5-10; Birder, LA. Pathophysiology of interstitial cystitis // International Journal of Urology, – 2019. 26(Is1), – p. 12-15.

<sup>15</sup> Wang, X. 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 / X.Wang, W.Liu, M.O'Donnell [et al.] // PLoS One, – 2016. 11(12), – p. e0168772.

baxmayaraq, hələ də xəstəliyin etiopatogenezi ilə əlaqədar vahid mövqe ortaya qoyulmamışdır. Bununla bərabər, xəstəliyin araşdırılması üçün indiyə qədər optimal eksperimental model də işlənib hazırlanmamışdır.

**Tədqiqatın obyektı və predmeti.** Tədqiqatın obyektı 5 eksperimental İS/ASKS modeli və İS/ASKS olan 129 xəstə olmuşdur. Tədqiqatın predmeti spesifik biomarkelərin xüsusiyyətləri, sidik kisəsinin selikli qişasında morfoloji və ultrastruktur dəyişikliklər, spesifik biomarkerlərin sitokinlərlə qarşılıqlı əlaqəsi.

**Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri.** Tədqiqatın məqsədi İS/ASKS patogenezinə multifaktorial amillərin rolunun araşdırılması və erkən diaqnostikası üçün spesifik biomarkerlərin öyrənilməsidir.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Eksperimentdə İS/ASKS xarakterizə edən modelin yaradılması və onun analoqları ilə müqayisəsi.

2. İS/ASKS müxtəlif eksperimental modellərində sidik kisəsi uroepitelyasındakı morfoloji dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi.

3. İnterstitial sistit modelləşdirilmiş təcrübi heyvanların sidik kisəsi selikli qişasında baş vermiş ultrastruktur dəyişikliklərin öyrənilməsi.

4. İnterstitial sistit modelləşdirilmiş təcrübi heyvanların qanında və sidiyində spesifik biomarkerlərin öyrənilməsi və etibarlılıq dərəcəsinin müəyyənəşdirilməsi, onların və sidik kisəsi selikli qişasının strukturunda baş vermiş dəyişikliklərlə əlaqəsinin öyrənilməsi.

5. İS/ASKS olan xəstələrdə hidrodistenziya ilə sistoskopiyanın kliniki təzahürlərinin və nəticələrinin öyrənilməsi.

6. İnterstitial sistiti olan xəstələrin qanında və sidiyində spesifik biomarkerlərin təyin edilməsi və erkən diaqnostika üçün dürüstlük dərəcəsinin müəyyənəşdirilməsi, onlarla xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi arasında korrelyasiyanın müəyyənəşdirilməsi.

7. İS/ASKS sidik kisəsində immunopatogenezin və neyroimmun hüceyrələrarası qarşılıqlı əlaqələrin xüsusiyyətlərinin dəqiqləşdirilməsi.

8. İS/ASKS olan xəstələrin müayinəsi üçün alqoritmin optimallaşdırılmasına dair təkliflərin əsaslandırılması.

**Tədqiqat metodları.** Tədqiqat zamanı 53 baş ağ Yeni Zelandiya cinsinə aid dişi dovşan üzərində 5 eksperimental İS/ASKS modeli yaradılmışdır. Dovşanlar üzərində İS/ASKS modelləri qıcıqlandırıcı maddələrin kisədaxili yeridilməsi yolu ilə əldə edilmişdir. Kliniki müayinəyə İS/ASKS olan 129 və bu xəstəliyi olmayan 20 pasienti əhatə etmişdir. Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrini yerinə yetirmək üçün sidik kisəsi divarının histoloji işıq və elektron-mikroskopik müayinəsindən, anamnez yığılmasından, pasientlərin anket sorğusundan, instrumental, biopsiya, biokimyəvi, statistik metodlardan istifadə edilmişdir.

**Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:**

– eksperimental İS/ASKS modelləri yaradılmış və ən effektiv translyasiya modeli müəyyən edilmişdir;

– sidik kisəsi toxumasında morfoloji dəyişikliklər və heyvanların sidik kisəsinin selikli qişasının xüsusi təbəqəsində ultrastruktur dəyişikliklər müəyyən edilmişdir;

– eksperimentin 1-ci və 14-cü günündən sonra eksperimental heyvanların qanında və sidiyində NGF və EGF-nin miqdarı müəyyən olunmuş, bu markerlər arasında korrelyasiya analizi aparılmışdır;

– anket sorğusu keçirilmiş və simptomların şiddəti müəyyən olunmuş, sistoskopiya və hidrodistenziya əsasında sidik kisəsinin selikli qişasında dəyişikliklər aşkar edilmişdir;

– İS/ASKS olan pasientlərin qanında və sidiyində biomarkerlərin və iltihab sitokinlərinin səviyyələri təyin edilmişdir.

**Tədqiqatın elmi yeniliyi:**

– Heyvanlarda İS/ASKS etiopatogenezinin öyrənilməsi üçün effektiv eksperimental model yaradılmışdır.

– İnterstisial sistit xəstəliyinin eksperimental modelinin yaranmasında əsas rol oynayan amillər öyrənilmişdir.

– Sidik kisəsi selikli qişasının elektron-mikroskopik xarakteristikası verilmiş və sidik kisəsi selikli qişasının xüsusi təbəqəsinin ultrastruktur analizinin nəticələri təqdim edilmişdir.

– Xəstəliyin diaqnostikasında xəstə şəxslərin qan plazmasında və sidiyində spesifik biomarkerlərin öyrənilməsi və onların dürüstlük dərəcəsi qiymətləndirilmişdir.



– Sidik kisəsində immunopatogenezin xüsusiyyətləri və neyroimmun hüceyrələrarası əlaqələr aşkarlanmışdır.

**Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti.** İS/ASKS-in xəstəliyin əsas xüsusiyyətlərini təkrarlayan davamlı simptomlu klinikönü modeli yaradılmışdır ki, bundan İS/ASKS-in təcrübədə patogenezini öyrənmək üçün istifadə oluna bilər.

İS/ASKS olan pasientlərin müayinəsi zamanı sistoskopiya və hidrodistenziyanın həyata keçirilməsi İS/ASKS-in ağır sindromu ilə ifadə olunan digər hallarla differensial diaqnostikasının effektivliyinə kömək edir.

İS/ASKS olan pasientlərin qanında və sidiyində NGF, HB-EGF və EGF biomarkerlərin, iltihab sitokinlərinin təyin edilməsi həm diaqnostik məqsədlər, həm də xəstəliyin etiologiyasını öyrənmək üçün faydalıdır.

**Aprobasiyası və tətbiqi.** Dissertasiya işinin əsas müddələri elmi-praktik konfranslarda məruzə edilmişdir: ESSIC 2019 (European Society for the Study of Interstitial Cystitis, annual meeting – 2019), 5-7 December, Amsterdam, Netherlands; SUFU 2020 (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction, annual meeting – 2020), february 25-29, Scottsdale, Arisona, USA; TJOD – 2020 (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği online sempozyumu – 2020), 4-6 aralık, Türkiyə; Ə.Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransı; 4<sup>th</sup> Health, Sciences and Innovation Congress, – Baku, Azerbaijan, – july 5-6, -2021; 2<sup>nd</sup> International Congress On Applied Sciences, – Azerbaijan, – November 8-10, – 2021.

İşin ilkin müzakirəsinin iclası Azərbaycan Tibb Universitetinin ümumi cərrahlıq kafedrasının, urologiya kafedrasının, patoloji anatomiya kafedrasının, ginekologiya kafedrasının, ETM-nin endokrinologiya, toksikologiya, biokimya şöbəsinin, Elmi Tədqiqat Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutunun, ETMGİ şüa diaqnostika və hemostaziologiya şöbəsinin, Ə.Əliyev adına HTİ hemodializ laboratoriyasının, urologiya kafedrasının, AMEA-nın A.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun əməkdaşlarının birgə iştirakı ilə keçirilmişdir (8 iyul 2021-ci il tarixli 1 sayılı protokol). Dissertasiya işinin elmi seminarı ATU-nun nəzdində yaradılan BED 2.06/3

Birdəfəlik Dissertasiya Şurasının iclasında keçirilib (3 fevral 2022-ci il tarixli 6 sayılı protokol).

Dissertasiyanın mövzusu üzrə 21 jurnal məqaləsi, 6 konfrans materialı və 1 kitab bölümü nəşr olunmuşdur.

**Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı.** Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Müalicə-Diaqnostika Mərkəzində, həmçinin Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində, “Patoloji Anatomiya” kafedrasında, “Histologiya, embriologiya və sitologiya” kafedrasında, “İmmunologiya” laboratoriyasında, Mərkəzi Neftçilər Xəstəxanasının laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

**Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi.** Dissertasiya giriş, hər biri bir neçə bölmədən ibarət olmaqla beş fəsil, yekun, nəticə, praktiki tövsiyələr, istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı və istifadə edilmiş ixtisarlardan ibarətdir.

Dissertasiyada 38 cədvəl, 25 qrafik, 28 fotosəkil verilmişdir. Giriş hissə – 7 səhifə (11656 simvol), I fəsil – 47 səhifə (93358 simvol), II fəsil – 20 səhifə (25668 simvol), III fəsil – 37 səhifə (48688 simvol), IV fəsil – 37 səhifə (46874 simvol), V fəsil – 51 səhifə (97883 simvol), Yekun – 7 səhifə (12879 simvol), Nəticə – 2 səhifə (3781 simvol), praktiki tövsiyələr – 1 səhifə (972 simvol), istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı istisna olmaqla, dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi 341759 simvoldan ibarətdir.

## **İŞİN DİZAYNI VƏ TƏDQIQAT METODLARI**

Dissertasiya işində təqdim olunmuş elmi tədqiqat işləri eksperimental-kliniki xarakter daşıyır.

İşin eksperimental hissəsi çəkisi 1500-2000 q olan 53 baş ağ Yeni Zelandiya cinsinə aid diş dovşanlar üzərində aparılmışdır. Həmin heyvanlarda ASKS/İS modelini yaratmaq məqsədilə müxtəlif kimyəvi və toksiki maddələr sidik kisəsinə yeridilmiş və sidik kisəsinin iltihabı yaradılmışdır. Dovşanlarda bir neçə yolla, xüsusən də qıcıqlandırıcı maddələrin kisədaxili inyeksiya edilməsilə ASKS/İS modeli əldə edilmişdir. Bu məqsədlə eksperimental heyvanlar 6

qrupa bölünmüş və 1-5 qruplarda müxtəlif mənşəli ASKS/İS modeli yaradılmış, 6-cı qrupda isə intakt heyvanlar olmuşdur (cədvəl 1).

**Cədvəl 1.**

**ASKS/İS modelləşdirilmiş dovşan qrupları**

Tədqiqat qrupu №-si	Heyvanların sayı, n	ASKS/İS-in modelləşdirilməsi
I qrup	8	sidik kisəsi boşluğuna 70%-li spirtli məhlulun yeridilməsi
II qrup	7	sidik kisəsi boşluğuna protamin sulfatın yeridilməsi
III qrup	8	sidik kisəsi boşluğuna 0,5% HCl məhlulunun yeridilməsi
IV qrup	15	sidik kisəsinin divarına heyvanın sidik kisəsindən götürülmüş sidiyin yeridilməsi
V qrup	7	sidik kisəsinin divarına 0,9% NaCl məhlulunun yeridilməsi
VI qrup (intakt)	8	heç bir məhlul yeridilməmişdir

Tədqiqatlar ASKS/İS modelləşdirilməsindən 1 və 14 gün sonra aparılmışdır. Modelləşmədən 14 gün keçdikdə dovşanlara 200 mq/kq dozada pentobarbital yeridildikdən sonra transabdominal kəsiklə orta xətt üzrə yarılib, sistektomiya edilmişdir. Çıxarılan sidik kisəsi bir sutka ərzində 10%-lı neytral formalin məhlulu buferində yerləşdirildi. Ertəsi gün nümunə makroskopik araşdırıldı. Bundan sonra 0,3-0,4 sm qalınlığında paralel kəsiklər edildi ki, bu da sidik kisəsi divarının bütün təbəqələrini eyni vaxtda görməyə imkan verdi. Sonra fiksasiya məqsədi ilə əldə edilmiş nümunələr 24 saat ərzində 10%-lı neytral formalin məhlulu buferində saxlanıldı. Növbəti günlərdə nümunələrin dehidratasiyası məqsədilə 75%, 85%, 95% və 99,9% qatılıqlı spirtli məhlullarda saxlanıldı.

Daha sonra nümunələr ksilol məhlulunda saxlanıldı və parafin içərisinə qoyularaq histoloji bloklar yaradıldı. Əldə olunan bloklardan 3-5 mikron qalınlığında mikrotom vasitəsilə (Leica RM 2125 RTS, Almaniya) kəsiklər hazırlandı. Kəsikləri hematoksilin-eozinin standart boyaması ilə və tosqun hüceyrələrin aşkarlanması

məqsədlə Mey-Qrünvald Gimza (Merck, Almaniya) ilə boyanıldı<sup>16</sup>.

Hazırlanmış mikropreparatları işıqlı mikroskop (Leica DM 750, Almaniya) vasitəsilə böyüdüldülər. Mikroskopik müayinə zamanı müşahidə edilən bütün dəyişikliklər mikroskopa qoşulmuş kamera (Leica ICC 50, Almaniya) vasitəsilə qeydə alınır. Ardıcıl olaraq mikropreparatın 10 görünüş sahəsi yüksək böyüdülməklə nəzərdən keçirilirdi və limfositlər, neytrfillər, eozinofillər və tosqun hüceyrələrin miqdarı hesablanırdı. Bu sahələrin hər birində hüceyrə infiltrasiyası aşağıdakı şkala vasitəsilə qiymətləndirilirdi: 0 – ekstravaskulyar leykositlər və tosqun hüceyrələr yoxdur; 1 – leykositlər və tosqun hüceyrələrin sayı 20-dən azdır; 2 – 20-45 leykosit və tosqun hüceyrə var; 3 – leykositlər və tosqun hüceyrələrin sayı 45-dən çoxdur. Bütün 10 kəsiyin balları toplanır, 30-a bölünür (mümkün olan ən yüksək nəticə) və 100-ə vurulurdu. Hər sidik kəsəsi üçün leykositlər və tosqun hüceyrələrin balı tədqiq edilən 3 kəsikdə ortalama idi. Leykositlər və tosqun hüceyrələrin miqdarı  $\times 200$  optik böyüdülmə ilə hesablanırdı<sup>17</sup>.

Elektron-mikroskopik müayinə üçün əldə olunan materiallar 15 dəqiqə ərzində immersiya ilə, 2,5% qlüturaldehid məhlulu, 2,5% paraformaldehid məhlulu və fosfat buferdə (pH=7,4) 0,1% pikrin turşusu məhlulunun qarışığı ilə fiksə edilirdi. Sonra onlar bir gecə ərzində təzə fiksator payında yerləşdirilirdi. Sonrakı postfiksasiyanı 2 saat ərzində 4-osmium oksidin 1%-li qarışığında və 0,1 M fosfat buferdə (pH=7,4) 1,5%-li ferrisianid kalium məhlulunda həyata keçirilirdi. Susuzlaşdırma prosedurundan sonra ultra-nazik kəsikləri EM UC7 ultramikrotom (Almaniya) vasitəsilə alınan araldit-epon blokları hazırlanmışdır. Ultra-nazik kəsiklər (35-70 nm) uranil asetatın 2%-li doymuş sulu məhlulu ilə, sonra isə 0,1 M NaOH məhlulunda 0,6%-li təmiz qurğuşun sitrat məhlulu (Serva, Almaniya)

---

<sup>16</sup> Mutsaddi, S. Comparison of histochemical staining techniques for detecting mast cells in oral lesions / S.Mutsaddi, V.S.Kotrashetti, R.S.Nayak [et al.] // *Biotech Histochem*, – 2019. 15, – p. 1-10.

<sup>17</sup> Bayrak, O. Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder / O.Bayrak, S.Erturhan, I.Seckiner [et al.] // *Urol Ann*, – 2014. V 6, – p. 122-126; Bjorling, D.E. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice / D.E.Bjorling, T.J.Jerde, M.J.Zine [et al.] // *J Urol*, – 1999. 162(1), – p. 231-236.

ilə boyanıldı. Boyanmış və boyanmamış ultra-nazik kəsiklərin nəzərdən keçirilməsi və qeydə alınması 80-100 kV-lik sürətləndirici gərginlikdə JEM-1400 elektron mikroskopunda (Yaponiya) həyata keçirilmişdir. Sidik kisəsi divarının struktur elementlərinin morfometrik göstəricilərinin fotoçəkilişi və əldə edilməsi yan Veleta rəqəmsal kamerası (Olympus, Yaponiya) və iTEM proqramı (Almaniya) vasitəsilə həyata keçirilmişdir.

Sinir böyüməsi faktoru (NGF) möhkəm fazalı immunoferment metodu (ELISA) ilə Emax® dəstindən istifadə etməklə müəyyən olunurdu. NGF konsentrasiyası qan və sidikdə Medispec 6000M aparatı (İsrail) vasitəsilə müəyyən edilirdi. Epidermal böyümə faktoru (EGF) qan və sidikdə möhkəm fazalı immunoferment metodu (ELISA) ilə EGF dəstindən (Cusabio Biotech Co., Ltd., Çin) istifadə etməklə müəyyənləşdirilirdi.

ASKS/İS-i klinik diaqnozlaşdırılmış 129 xəstə müayinə edilmişdir. Pasientlərin tədqiqata daxil olma meyarları:

- 20 yaşından yuxarı böyükələr;
  - Sidik kisəsi ilə əlaqədar qəbul edilən narahatlıq simptomları (ağrı, təzyiq, narahatlıq) olan xəstələr (infeksiya və digər identifikasiya olunan səbəblər olmadığı halda 6 aydan çox davam edən);
  - Sistoskopiyaya məruz qalmış və sidik kisəsinin digər zədələnmələri istisna edilmiş xəstələr;
  - Sidik yollarında aktiv fazada infeksiyanın olmaması;
  - Qəbul zamanı sidik kisəsinin çıxışında obstruksiyanın olmaması;
  - Sidik kisəsinin aşkar neyrogen disfunksiyasının olmaması;
- İstisna meyarları:
- Xəstələr son bir ay ərzində kisədaxili İS müalicəsi almışlar
  - Xəstəliklərin və ya sidik ifrazı zamanı çanaq ağrıları və sidik ifrazı pozuntularına səbəb ola biləcək halların, o cümlədən nevroloji xəstəliklərin, sidik kisəsi daşlarının, çanaq orqanlarının aşkar prolapsının, infravezikal obstruksiyanın mövcudluğu;
  - Durğun ürək çatışmazlığı, aritmiya, zəif nəzarət olunan və müntəzəm olaraq izlənilməyən hipertoniya kimi ağır ürək-ağciyər xəstəlikləri olan xəstələr;
  - Nəzarət edilməyən təsdiqlənmiş kəskin sidik yolu infeksiyası

diaqnozu olan xəstələr;

- Koaqulopatiyalı xəstələr;
- Hal-hazırda olan və ya anamnezində çanaq orqanları şişləri;
- Hamilə, süd verən qadınlar.

Nəzarət qrupa ASKS/İS olmayan 20 qadın daxil edilmişdir (cədvəl 2).

ASKS/İS diaqnozu NIDDK (the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) meyarları nəzərə alınmaqla qoyulmuşdur<sup>18</sup>.

## Cədvəl 2.

### Tədqiqat qruplarının xarakteristikası

Göstərici	ASKS/İS olan pasientlər (n=129)	Nəzarət qrupu (n=20)
Kişilər	3/2,3	1/5,0
Qadınlar, n/%	126/97,7	19/95,0
Yaş, il	46,4±13,9 [21; 76]	35,3±9,7 [20; 53]
Xəstəliyin müddəti, il	6,0 ±2,8 [1; 8,0]	-
ASKS-nin klinik təzahürlərinin müddəti, ay	32,6±21,8 [6; 122,0]	-

Klinik təzahürlərin dərəcəsini müəyyənləşdirmək məqsədilə bütün pasientlər xüsusi sorğu anketləri doldurmuşlar: çanaq ağrısı simptomları, imperativ, tezlikli sidik ifrazı şkalası (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale)<sup>19</sup>; ağrının vizual, analoq şkalası (VAS – visual analog scale); O'Liri-Sant İS simptomları indeksi (ICSI – O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom Index)<sup>20</sup>.

<sup>18</sup> Gillenwater, J.Y., Wein, A.J. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes and Kidney Diseases. Workshop on Interstitial Cystitis. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987 // J.Urology, – 1988. V 140, – p. 203-206.

<sup>19</sup> Parsons, C.L. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity / C.L.Parsons, J.Dell, E.J.Stanford [et al.] // Urology, – 2002. 60(4), – p. 573-578.

<sup>20</sup> Chung, S.D. Urgency severity scale could predict urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder syndrome / S.D.Chung, C.H.Liao, Y.C.Chen [et al.] // Neurourol Urodyn, – 2011. 30, – p. 1300-1304.

Kalium testi 2 mərhələdə aparılmışdır: 1-ci mərhələdə sidik kisəsinə 40 ml steril su yeridilmişdir, bundan sonra pasientlər 5 dəqiqə ərzində ağrı hissələrini və təcili olaraq sidiyə çıxma çağırışının yaranmasını qiymətləndirmişlər. 2-ci mərhələdə 5 dəqiqə ərzində aramla sidik kisəsinə damcılarla 40 ml 0,4-M KCL məhlulu yeridilmişdir<sup>21</sup>. Pasientlər sidik kisəsi ağrısını hiss etmədilər, lakin kalium testi zamanı təcillik hiss etdilər, onlardan hissiyyat ağırlığı dərəcəsini təcilliyin ağırlıq şkalası (USS-urgency severity scale)<sup>26</sup> üzrə qiymətləndirməyi xahiş etmişlər.

USS sorğu vərəqi 4 ballıdır və aşağıdakı kimi qiymətləndirilir: 0 bal – təcillik hissini olmaması; 1-2 bal – mülayim, orta təcillik; 3 bal – ağır təcillik dərəcəsi; 4 bal - sidiyi saxlaya bilməmək.

Sistoskopiya zamanı sidik kanalları boşluqlarının yeri, sidik kisəsinin sistoskopik tutumu, optik mühitin xüsusiyyətləri (şəffaf, hematuriya, optik mühit) nəzərə alınır, sidik kisəsinin selikli qişasını qiymətləndirir (adi, hiperiyalaşmış, total hiperiyalaşmış), patoloji törəmələrin mövcudluğu (Hunner zədələnməsi, submukoz qansızmalar, diffuz selikaltı qansızmalar, sidik kisəsinin leykoplakiyası) diqqətdə saxlanılmışdır. Sidik kisəsinin hidrodistenziyası aşağıdakı üsulla həyata keçirildi: sidik kisəsi kisədaxili təzyiq 80-100 sm su sütununa yüksələnədək fizioloji məhlulla dolduruldu. Sidik kisəsi 2 dəqiqə ərzində genəlmiş vəziyyətdə qaldı. Sonra təkrar sistoskopiya aparıldı, sidik kisəsi boşaldıldı, süzülən mayenin miqdarı və rəngi qeydə alındı<sup>22</sup>.

Plazmatik və tosqun hüceyrələrin sayı sidik kisəsi divarının sistoskopiya zamanı əldə edilmiş bioptatlarında qiymətləndirilmişdir; bunun üçün son mərhələdə kisə divarının əzələ qatına qədər qısa müddətli venadaxili anesteziya altında dərin biopsiyası həyata keçirilmişdir. Nümunələr neytral formalin məhlulunun 10%-li buferində yerləşdirilmişdir. Sonra 75%, 85%, 95% və 99,9%

---

<sup>21</sup> Parsons, C.L. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis / C.L.Parsons, M.Greenberger, L.Gabal [et al.] // J Urol, – 1998. 159, – p. 1862–1866.

<sup>22</sup> Rigaud, J. Hydrodistension in the therapeutic management of painful bladder syndrome / J.Rigaud, D.Delavierre, L.Sibert [et al.] // Prog Urol, – 2010. 20(12), – p. 1054-1059.

konsentrasiyalarda spirtli məhlullarda yerləşdirilmişdir. Daha sonra nümunələr ksilol məhlulunda saxlanılmış və parafin bloklarına yerləşdirilmişdir, bunlardan 3-5 mikron qalınlığında seriya kəsiklər hazırlanırdı və onlar tosqun hüceyrələrin aşkar edilməsi üçün hematoksilin-eozin və May-Qrünvald Gimza ilə boyanırdı. Mikropreparatları nəzərdən keçirmək üçün Olympus Bx 50 işıq mikroskopu və Olympus PM10SP kameralar sistemindən istifadə edilmişdir. 10 nümunə sahəsinin hər birində plazmatik və tosqun hüceyrələr aşağıdakı kimi hesablanmışdır: 0 – ekstravaskulyar leykositlər və ya tosqun hüceyrələr yoxdur; 1 – 20-dən az plazmasit və tosqun hüceyrə; 2 – 20-45 hüceyrə; 3 – 45-dən çox hüceyrə. Bütün 10 kəsiyin balları toplanır, 30-a bölünür (mümkün olan ən yüksək nəticə) və 100-ə vurulurdu. Leykositlər və tosqun hüceyrələrin sayı  $\times 200$  optik böyüdülmə ilə hesablanırdı.

Kişilərdə sistoskopiya əsasən elastik fibrosistoskopun köməyi ilə həyata keçirilirdi.

Sistoskopik parametrlərin analizində 5 göstəricidən ibarət qiymətləndirmə sistemindən istifadə edilmişdir: 0 – selikli qişada dəyişiklik yoxdur, I – nadir, ən azı iki kvadrantda, qlomerulyasiyalar, II – diffuz qişaalıtı qanaxmalar, III – selikli qişada diffuz qanaxma, IV – Hunner zədələnmələri.

Aşağıdakı biomarkerlər müəyyən edilmişdir: sinirlərin böyümə faktoru (NGF – nerve growth factor), epidermal böyümə faktoruna oxşar heparin-bağlayıcı böyümə faktoru (HB-EGF - Heparin-binding EGF-like growth factor) və epidermal böyümə faktoru (EGF – epidermal growth factor), C-reaktiv protein (CRP). Sinirlərin böyümə faktoru bərk fazalı immunoferment metodu (ELISA) ilə Medispec 6000M aparatında (İsrail) NGF Emax® dəstindən istifadə etməklə müəyyən edilmişdir. HB-EGF konsentrasiyası Human HB-EGF ELISA (Almaniya) test dəstləri vasitəsilə ölçülmüşdür. EGF konsentrasiyası Human EGF R Quantikine ELISA Kit (Almaniya) test dəstlərinin köməyi ilə ölçülmüşdür. Qan zərdabında CRPCobas c 311 avtoanalizatorundan (ROCHE Diagnostics GmbH, Almaniya) istifadə etməklə immunoturbidimetrik metodla ölçülmüşdür. İnterlekinlərin - IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8,  $\alpha$ -şiş nekrozu amilin (TNF- $\alpha$ ) konsentrasiyası səhər qan və sidiyində Vektor-Best şirkətinin



(Novosibirsk, Rusiya) bərk fazalı immunoferment analiz (İFA) metoduna əsaslanan müvafiq test sistemləri ilə müəyyən olunmuşdur.

Əldə edilmiş nəticələrin statistik işləməsi Windows (versiya 12.0, SPSS Inc., Çikaqo, İllinoys, ABŞ) üçün SPSS proqram təminatından istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Göstəricilər orta rəqəm  $\pm$  standart kənarlaşma (SD) şəklində, eləcə də rəqəmlər və faizlər şəklində ifadə olunmuşdur.

Qruplar arasındakı bütün əsas göstəricilər dispersion analizinin Manna-Uitni və Kruskal-Uollis meyarlarının köməyi ilə müqayisə olunmuşdur. Qruplar arasındakı orta göstəricilərin müqayisəsi üçün Styudentin t-meyarı hesablanmışdır. Ayrı-ayrı göstəricilər arasındakı korrelyasiya əlaqələrinin dərəcəsi Spirmen korrelyasiya əmsalı ilə hesablanmışdır. Determinasiya əmsalı ( $R^2$ ) hesablanmaqla korrelyasiya-reqresiya təhlili aparılmışdır. Statistik göstəricilər  $p < 0.05$  səviyyəsində əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

## ŞƏXSİ TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ

**Eksperimental tədqiqatların nəticələri.** Biz ASKS/İS-in 5 heyvan modelini müəyyənləşdirdik və qiymətləndirdik, 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 ASKS/İS-in eksperimental modelinin aşağıdakı yollarla əldə edilmiş versiyalarından istifadə etdik: 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.

Fikrimizcə, ASKS/İS-nin eksperimental heyvanın sidik kisəsindən götürülmüş sidiyin eyni heyvanın sidik kisəsinin divarına yeridilməsi ilə yaradılan təcrübi modeli xüsusi diqqətə layiqdir. Patogenezin aparıcı nəzəriyyələrindən biri ASKS/İS pasientlərinin sidiyinin özündə xəstəliyə səbəb olan zəhərli maddənin mövcud olmasından ibarətdir. Bu, birmənalı olaraq, İS pasientlərinin sidiyində mövcud olan anomal maddə və ya anomal konsentrasiyada

normal komponent ola bilər. Beləliklə, biz xlorid turşusu, protamin sulfat, fizioloji məhlul kimi kimyəvi qıcıqlandırıcıların damcı üsulu ilə kisədaxili yeridilməsini təmin edərək sidik kisəsində iltihablı vəziyyət yaratdıq. Kisədaxili agentlərin əksəriyyəti müxtəlif mexanizmlər vasitəsi ilə sidik kisəsinin selikli qişasına və qlikozaminnoqlikan təbəqəsinə qeyri-selektiv zərər verə bilər. Yaradılmış eksperimental modellər vasitəsilə həm də sidik kisəsinin neyrogen iltihabı öyrənilmişdir.

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 məhlulunun

yeridilməsi nəticəsində ASKS/İS 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.

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 ASKS/İS 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 ASKS/İS 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.

Modelləşdirmədən 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% üstələnmişdir. 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 intakt 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 səviyyəsinin təhlili aşağıdakı dinamikani üz çıxarmışdır:

– I müşahidə qrupunda 14 sutkadan sonra qanda EGF səviyyəsinin 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.

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 geriləmədən ( $r=-0,810$ ,  $p<0,001$ ) 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 geriye orta əlaqə ilə korrelyasiya olmuşlar ( $r=-0,664$ ,  $p<0,01$ ). NGF və EGF arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli güclü əlaqələr həm ilk

sutkalarda, həm də 14 sutkadan sonra müəyyən edilmişdir. 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. ASKS/İS 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.

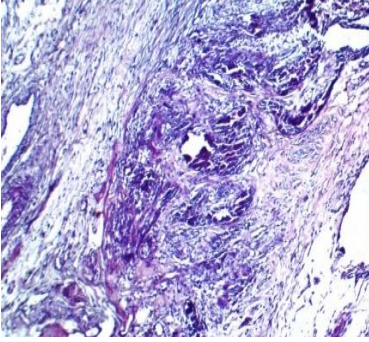
ASKS/İS olmayan heyvanlarda (VI qrup) NGF ilə EGF arasındakı asılılıq dərəcəsini göstərən determinasiya əmsalı  $R^2=0,913$ -dir, yəni 91% halda NGF-də dəyişikliklər EGF-də dəyişikliklərə səbəb olur. Eksperimental ASKS/İS heyvanların sidik kisəsinə 70% spirtli məhlulun yeridilməsi ilə yaradılan I qrup dovşanlarda NGF və EGF arasındakı determinasiya əmsalı  $R^2=0,877$ -dir, yəni dəyişikliklərin 88% halda NGF-də dəyişikliklər EGF-də dəyişikliklərə səbəb olur. 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. dovşanın sidik kisəsindən götürülmüş sidiyin sidik kisəsinin divarına vurulması yolu ilə eksperimental ASKS/İS-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.

Beləliklə, ASKS/İS mövcud olan halda eksperimental modelin müxtəlif variantlarında sinirlərin böyümə faktorunda və epidermal böyümə faktorunda dəyişiklik qeydə alınır, amma daha aydın dəyişikliklər sidikdə olan zəhərli maddələrin səbəb olduğu eksperimental ASKS/İS-də müşahidə olunur.

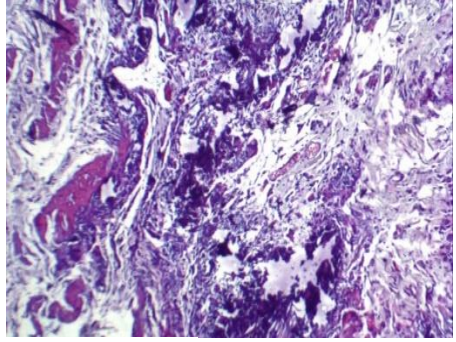
Eksperimentin 14 günündən sonra eksperimental qrup heyvanlarının sidik kisəsi divarının makroskopik müayinəsi selikaltı qatın qalınlaşdığını aşkar etmişdir.

I qrupda mikroskopik müayinədə toxumanın leykosit infiltrasiyası və ödemi qeydə alınmışdır. Aparılmış histoloji müayinədə protamin sulfat (II qrup) inyeksiyasından sonra heyvanların sidik kisəsi divarında damar bölgəsindəki limfosit və neytrofillərin infiltrasiyası aşkar edilmişdir. III qrup dovşanların sidik kisəsi divarının histoloji analizində də iltihab komponentləri müşahidə

olunur. Histogramlarda limfosit və neytrofillərin bol infiltrasiyası müəyyən olunur. Lakin əvvəlki iki qrupdan fərqli olaraq, ASKS/İS-nin bu eksperimental modelində biz total nekroz müşahidə etmişik. Təcrübə dovşanının sidik kisəsindən götürülmüş sidiyi eyni dovşanın sidik kisəsinin divarına vurmaqla əldə edilmiş ASKS/İS modeli olan IV-cü qrup heyvanların mikropreparatlarında nekroz, qarışıq iltihab infiltrasiyası müəyyən edilmişdir (fotoşəkil 1 A, B).



A

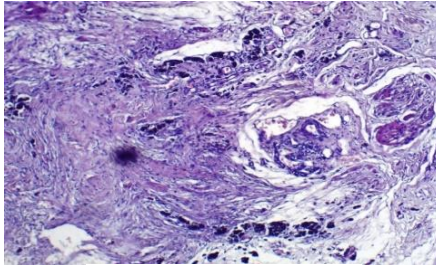


B

**Fotoşəkil 1. IV qrup. A, B - Sidik kisəsi divarında sidik inyeksiyasına bağlı inkişaf edən nekroz və qarışıq iltihab infiltrasiyası (böyütmə x100, boya HE)**

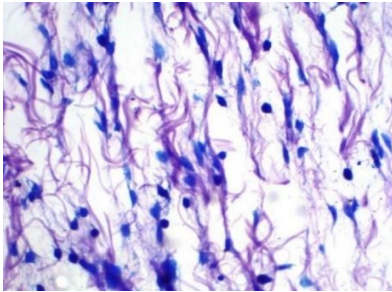
Həmçinin IV eksperimental qrupu heyvanlarının histogramlarında qarışıq iltihab infiltrasiyası fonunda hemosiderin toplantısı müəyyən edilmişdir (fotoşəkil 2).

Toksik model yaratdıqdan sonra heyvanların sidik kisəsi divarında toxuma nekrozu inkişaf etdi və iltihab infiltrasiyası fonunda nəhəng çoxnövəli histiositlər aşkar edildi.

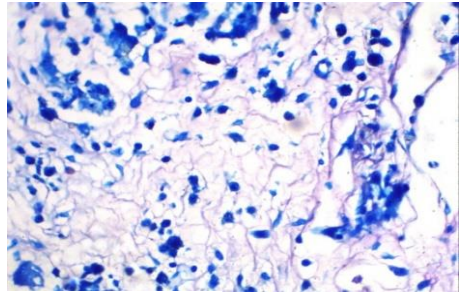


**Fotoşəkil 2. IV qrup  
Sidik kisəsi divarında sidik inyeksiyasına bağlı hemosiderin  
toplantıları və qarışıq iltihab infiltrasiyası  
(böyütmə x100, boya HE)**

Sidik kisəsinin divarına daxil edildikdən və toksik model əldə edildikdən sonra histoqramdakı heyvanlarda biz tosqun hüceyrələrinin infiltrasiyası olan sahələr müşahidə edirdik (fotoşəkil 3 A, B).



A



B

**Fotoşəkil 3. IV qrup. Sidik kisəsi divarına sidik inyeksiya edilən  
təcrübə heyvanında sidik kisəsi divarında tosqun hüceyrə  
infiltrasiyası (böyütmə x400, boya Mey-Grunvald Gimza - MGG)**

0,9% NaCl yeridilməsi ilə yaranmış ASKS/İS modelinin mikro-preparatlarında (qrup V) seyrək limfositlər və toxuma ödemi müəyyən olunmuşdur. Nəzarətdə olan heyvanların sidik kisəsi divarındakı morfoloji tədqiqatlar heç bir dəyişikliyin olmadığını aşkarladı.

Beləliklə, kimyəvi agentlər tərəfindən yaradılan eksperimental ASKS/İS modelləri olan heyvanlarda limfosit və neytrofillərin iltihablı infiltrasiyası qeyd edilmişdir. Toksik model yaradılmış



heyvanların (IV qrup) sidik kisəsi divarının histoqramlarında nekroz, limfosit və neytrofillərin iltihablı infiltrasiyası fonunda, hemosiderin yığılması, nəhəng çoxnüvəli histiositlər və tosqun hüceyrələr müşahidə edilmişdir. V qrupun histoloji preparatlarında ödem aşkarlanmışdır, ehtimal ki, bu, inyeksiyaya cavab reaksiyasıdır, lakin iltihab infiltrasiyası müşahidə olunmamış, yalnız nadir iltihab hüceyrələrinə rast gəlinmişdir.

ASKS/İS-nin eksperimental modellərində sidik kisəsi selikli qişasının epitelı örtüyünün xüsusiyyətlərini ultrastruktur səviyyəsində araşdırdıq. Eksperimental modellər qismində IV və V eksperimental qruplardan, yəni sidik kisəsi divarına heyvanın sidik kisəsindən götürülmüş sidik yeridilmiş 15 dovşandan (IV qrup) və sidik kisəsi divarına 0,9% NaCl məhlulu yeridilmiş 7 heyvandan (V qrup) istifadə olunmuşdur; bu halda sonuncular nəzərdə olan qrup hesab edilmişdir. Nəzərət qrupunda (V eksperimental qrup) sidik kisəsi selikli qişasının epitelı örtüyündə elektron mikroskopun az böyüdülməsi zamanı səthi urotelial (çətirvari) hüceyrələr arasında hər-hansı bir boşluq tapılmamışdır. IV eksperimental qrupda, əsasən fenestrlardan daxil olan, selikli qişanın özəl lövhəciklərinin kapilyarları və postkapilyar venullarının endotelial hüceyrələrinin periferik hissələrində yerləşən ödemli maye bazal lövhənin ayrı-ayrı hissələrinin bütövlüyünü pozaraq, sidik kisəsinin epitelı örtüyünün bazal və aralıq hüceyrə qatları arasında yayılır. Bu halda bu qrupda ayrı-ayrı səthi urotelial hüceyrələr arasındakı preparatlarda sidik kisəsi boşluğuna qədər izlənilən dar yarıq kimi boşluqlara rast gəlinir.

IV eksperimental qrupda yuxarıda göstərilənlərlə yanaşı, ultranazik kəsiklərdə elektron mikroskopunun hətta 20.000 böyüdülməsində belə, urotelial hüceyrələrin qonşu səthlərinin plazmolemaları arasında yarığabənzər boşluqlar aşkar olunmur. Lakin səthi uroteliositlərin lateral səthlərinin həm apical hissələri, həm də ən yan hissələrində elektron mikroskopun yüksək böyüdülməsində (80.000-dən 100.000-ədək) hemato-urinar baryerin (blood-urine barrier) yeganə morfoloji əlaməti sayılan plazmolemmaların xarici təbəqələrinin yapışma nöqtələrinin sıx təmasları aşkar olunmur. IV qrupun eksperimental heyvanlarında səthi urotelial hüceyrələrin apikal

hissələrində sidik kisəsinin asimmetrik vahid membranına xas olan ultrastruktur əlamətlərə rast gəlinmir.

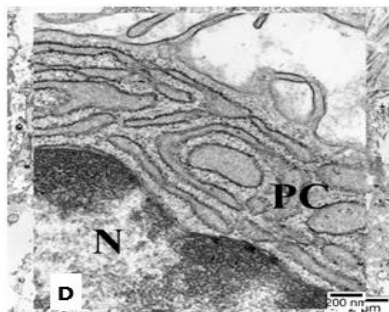
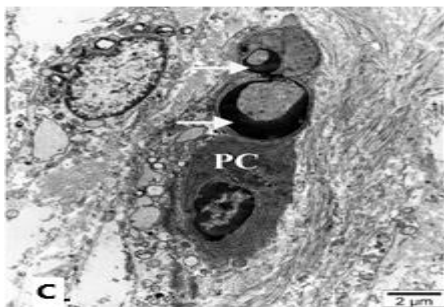
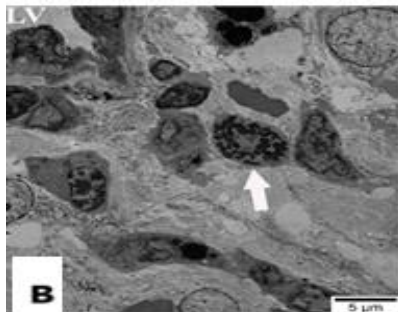
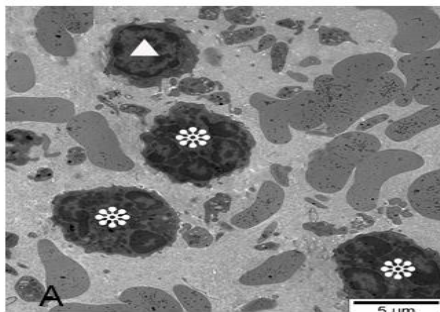
Ağ Yeni Zelandiya dovşanlarının sidik kisəsinin selikli əsası altına sidik vurulduqda, sidik kisəsi selikli qişasının həm lövhəsinin, həm də epitel örtüyünün struktur elementlərində patomorfoloji dəyişikliklər kompleksi müşahidə edilmişdir. İltihab hüceyrələri ilə perivaskulyar infiltrasiya və sidik kisəsi selikli qişasının özəl lövhəciyinin aydın ifadə olunmuş ödemi diqqət çəkmişdir. Neytrofillərin, limfositlərin və çox sayda aktivləşdirilmiş trombositlərin venulları aralığında bir nəzər nöqtəsində mövcud olması davam edən iltihab prosesinin əlaməti kimi qəbul edilə bilər (fotoşəkil 4).

Nəzarətdə olan preparatlarda ultrastruktur səviyyəsində dovşanın selikli qişasının özəl lövhəciyi müxtəlif istiqamətli kollagen liflərinin dəstləri olan sıx, tərtib olunmamış birləşdirici toxuma ilə təmsil edilmişdir. Eksperimental qrupda epitel örtüyünün özəl lövhəciyindən başlayaraq, kollagen lif dəstlərinin boşalması müəyyən olunmuşdur; əzələ qatına yaxın ayrı-ayrı müxtəlif istiqamətli kollagen lifləri qan damarlarının keçiriciliyinin kəskin pozulmasının əlaməti olan plazma zülallarının xırda dənəvərşəkilli presipitatları ilə əhatə olunmuşdur. Kollagen liflərinin yaxınlığında kollagen və hüceyrə xaricindəki matriksin sintezinə cavabdeh olan yastı, mişəkli fibroblastlar vardır. Həmçinin kiçik həcmli sitoplazma və düzlənmiş heteroxromatik nüvələrlə xarakterizə olunan qeyri-aktiv fibroblastlar (fibrositlər) aşkar edilir.

Sidik kisəsi boşluğuna baxan uroteliositlərin səthində uroteli lövhələri və sidik kisəsinin asimmetrik vahid membranının onların arasında yerləşən aralıq hissələri görmək olar. Kortikal sitoplazmanın tərkibində diskoid (mişəkli) köpükcüklər aşkar edilmişdir.

Eksperimental qrupda əsasən fenestrlərdən daxil olan, selikli qişanın özəl lövhəciklərinin kapilyarları və postkapilyar venullarının endotel hüceyrələrinin periferik hissələrində yerləşən ödemli maye bazal lövhənin ayrı-ayrı hissələrinin bütövlüyünü pozaraq, sidik kisəsinin epitel örtüyünün bazal və aralıq hüceyrə qatları arasında yayılırdı.

Bu halda ayrı-ayrı səthi uroteli hüceyrələri arasında sidik kisəsinin boşluğuna qədər uzanan dar yarıqşəkilli boşluqlar aşkarlanırdı.



**Fotoşəkil 4. Sidiyin selikaltı qişaya yeridilməsindən 7 gün sonra ağ Yeni Zelandiya dovşanının sidik kisəsi selikli qişasının özəl lövhəciklərinin struktur elementlərində ultrastruktur dəyişikliklər: A – elektronogramda neytrofillər (çiçəklərlə göstərilmişdir), limfosit (üçbucaqla göstərilmişdir) və trombositlər (boyanma - 2% uranil asetat və 0,6% təmiz qurğuşun sitratı); B - sidik kisəsinin özəl lövhəciyində qan damarı (LV - damar aralığı), fibroblastlar, kollagen lifləri, ödem mayesi (boyanmamış sahələr), makrofaqlar, limfositlər, neytrofillər, eozinofillər (oxla göstərilmişdir). Boyanma - 2% uranil asetat və 0,6% təmiz qurğuşun sitratı; C - heteroxromatin (oxla göstərilmişdir), plazma hüceyrələri (PC), boyanma - 2% uranil asetat və 0,6% təmiz qurğuşun sitratı; D - dənəvari endoplazmatik retikulumun sarnıçları, plazma hüceyrələri (PC); nüvə (N), boyanma - 2% uranil asetat və 0,6% təmiz qurğuşun sitratı.**

Eksperimental qrupda ultranazik kəsiklərdə elektron mikroskopun hətta 20.000 böyüdülməsində uroteli hüceyrələrinin plazmole-

maları arasında yarıqşəkilli boşluqlara rast gəlinmirdi. Lakin elektron mikroskopun yüksək böyüdülməsində (80.000-100.000) səthi uroteliositlərin lateral səthlərin həm apikal, həm də yaxınlıqdakı hissələrində plazmolemmaların xarici təbəqələrinin yapışma nöqtələri təyin olunmamışdır ki, bu da hemato-urinar baryerin (blood-urine barrier) yeganə morfoloji əlaməti sayılır. Bundan əlavə, eksperimental heyvanlarda səthi uroteli hüceyrələrinin apikal hissələrində sidik kisəsinin asimmetrik vahid membranı üçün səciyyəvi olan ultrastruktur xüsusiyyətlər mövcud deyildi.

Sidik kisəsinin selikli qişasının altına sidik vurulmuş heyvan nümunələrində epitel örtüyünün özəl lövhəciyindən başlayaraq, kollagen lifləri dəstlərinin düzülüşündə müxtəlif dərəcələrdə yumşalma müşahidə edilmişdir. Əzələ qatına yaxınlaşdıqca ayrı-ayrı müxtəlif istiqamətli kollagen lifləri arasında plazma zülallarının xırda dənəvari presipitatları aşkar edilmişdir ki, bu da eksperimental sistidə qan damarlarının keçiriciliyinin kəskin pozulmasının əlamətidir.

Beləliklə, sidik kisəsinin selikli qişasının altına sidik inyeksiyası variantı ilə tətbiq olunan ASKS/İS-nin eksperimental modelində sidik kisəsinin selikli qişasının özəl lövhəciyində və epitel örtüyündə struktur elementlərdə morfoloji dəyişikliklər müşahidə olunur. Dəyişikliklər sidik kisəsi selikli qişasının özəl lövhəciyinin aydın ifadə olunan iltihablı bir infiltrat, mukozasının lamina propria ödemi ilə ifadə olunan iltihab infiltratı ilə ifadə olunmuşdur; bu halda iltihab prosesi uzun müddət davam etmişdir.

I, II və III qruplardakı bütün leykosit və tosqun hüceyrələrin orta sayı statistik olaraq 6-cı qrupa nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi ( $p < 0,001$ ). IV və V qruplarda neytrofillərin və limfositlərin sayı da 6-cı qrupda dovşanlardan alınan nümunələrə aid sayı əhəmiyyətli dərəcədə aşmışdır ( $p < 0,001$ ). Bu zaman I, II və III qruplardan fərqli olaraq, həm IV, həm də V qruplarda eozinofillərin sayı nəzərdə olan qrupla müqayisədə orta hesabla müvafiq olaraq 1,1 və 2,6 dəfə az ( $p < 0,01$ ) olmuşdur.

Maksimum neytrofil və limfosit sayı III qrupda aşkarlanmışdır ki, bu da statistik baxımdan digər qruplara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ( $p < 0,001$ ). Neytrofillərin minimum sayı

IV qrupda müşahidə edilmişdir. Morfometrik təhlilin nəticələrinə görə, heyvanlarda eozinofillərin maksimum sayı 70%-li spirtli məhlul təbiiq edildikdən sonra aşkar edilmişdir ( $p < 0,001$ ).

Tosqun hüceyrələr I, II, III və IV qruplardakı dovşanlarda aşkar edilmiş, V və VI qrupların heyvan nümunələrində mövcud olmamışdır. Üstəlik, bu hüceyrələrin maksimum sayı IV qrupdakı heyvanlarda, minimum sayı – I qrupda müşahidə edilmişdir. I, II və III qrup heyvanlardan alınan nümunələrin əksəriyyətində histoloji təhlil zamanı tosqun hüceyrələr olmamışdır, amma IV qrup heyvanlardan alınan nümunələr barədə bunu demək mümkün deyildir. Bu qrupda sidiyin sidik kisəsindən götürülərək sidik kisəsinin divarına yeridilməsindən sonra bütün nümunələrdə tosqun hüceyrələr tapıldı.

Nəticə etibarilə, əldə edilmiş məlumatlar sidik kisəsi divarının toxumasına müxtəlif növ leykositlərin və tosqun hüceyrələrin infiltrasiyasını göstərir, bu halda tosqun hüceyrələrin aşkar infiltrasiyası IV eksperimental qrupda müşahidə olunmuşdur.

Qanda NGF ölçüsü ilə sidik kisəsi divarının toxumasının hüceyrələri arasındakı korrelyasiya əlaqəsinin öyrənilməsi müxtəlif istiqamətli tendensiyaları aşkar etmişdir. I qrupda NGF limfositlərlə ( $r = +0,322$ ,  $p < 0,05$ ) və eozinofillərlə ( $r = +0,400$ ,  $p < 0,05$ ) zəif birbaşa əlaqə ilə korrelyasiya olunmuşdur. II qrupda NGF bütün hüceyrələrlə korrelyasiya olunmuş və əks əlaqə üstünlük təşkil etmişdir. Eyni zamanda, limfositlərlə yüksək korrelyasiya qeyd edilmişdir ( $r = -0,722$ ,  $p < 0,01$ ), qalan hüceyrələrlə əlaqə zəif, lakin statistik baxımdan əhəmiyyətli olmuşdur ( $p < 0,05$ ). III qrupda neytrofillərlə ( $r = -0,864$ ,  $p < 0,01$ ) və limfositlərlə ( $r = 0,749$ ,  $p < 0,01$ ) yüksək korrelyasiya aşkar olunmuşdur. IV qrupda orta əlaqə və əks-əlaqə tosqun hüceyrələrlə ( $r = -0,612$ ,  $p < 0,05$ ) və birbaşa zəif əlaqə limfositlərlə ( $r = 0,470$ ,  $p < 0,05$ ) müəyyən olunmuşdur. V qrupda NGF-nin eozinofillərlə birbaşa orta korrelyasiyası aşkar olunmuşdur ( $r = 0,523$ ,  $p < 0,05$ ). İntakt dovşanlarda limfositlərlə ( $r = -0,507$ ,  $p < 0,05$ ) və neytrofillərlə ( $r = -0,652$ ,  $p < 0,01$ ) orta əks-əlaqə müəyyən edilmişdir.

I qrupda sidikdəki NGF səviyyəsi neytrofillər və limfositlərlə statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə korrelyasiya olunmuşdur ( $p < 0,05$ ) və birinci halda əlaqə əks istiqamətdə qeydə alınmışdır. II

qrupda sidikdə, eləcə də qanda, NGF neytrofillər, limfositlər, eozinofillər və tosğun hüceyrələri ilə əks əlaqədə korrelyasiya edilmişdir. Bütün hallarda əlaqə statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmuş və gücü yüksəkdən zəifə qədər dəyişmişdir. III qrupda NGF ilə neytrofillər, həmçinin limfositlər arasında əks-korrelyasiya müşahidə edilmişdir, lakin neytrofillərlə əlaqə zəif ( $r=-0,367$ ,  $p<0,05$ ), limfositlərlə yüksək olmuşdur ( $r=-0,805$ ,  $p<0,01$ ). Eyni qrupda sinirlərin böyümə faktoru tosğun hüceyrələrlə birbaşa əlaqədə korrelyasiya olunmuşdur ( $r=0,410$ ,  $p<0,05$ ). IV qrupda NGF ilə neytrofillər, limfositlər, eozinofillər arasında çox zəif əlaqələr müəyyən olunmuş, yalnız tosğun hüceyrələrlə zəif əks-əlaqə qeydə alınmışdır ( $r=0,340$ ,  $p<0,05$ ). V qrupda NGF ilə neytrofillər, limfositlər və eozinofillər arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli əlaqələr aşkar edilmişdir. İntakt dovşanlar olan qrupda statistik olaraq əhəmiyyətli orta əks-korrelyasiya eozinofillərlə aşkarlanmışdır.

I qrupda qanda EGF səviyyəsinin limfosit və eozinofillərlə müsbət korrelyasiyasının, sidikdə neytrofillərlə yüksək mənfi korrelyasiyasının olduğu məlum olmuşdur. Tosğun hüceyrələrlə korrelyasiya müşahidə edilməmişdir. Tədqiqatın II qrupunda yüksək birbaşa, statistik əhəmiyyətli korrelyasiya ( $p<0,01$ ) qanda EGF konsentrasiyası ilə tosğun hüceyrələrin sayı arasında aşkar edilmişdir. Bu eksperimental modeldə statistik əhəmiyyətli korrelyasiya qanda EGF ölçüsü ilə neytrofillər ( $p<0,05$ ), eozinofillər ( $p<0,05$ ), həmçinin sidik EGF ilə limfositlər ( $p<0,05$ ) və eozinofillər ( $p<0,01$ ) arasında müşahidə edilmişdir. III qrupda yalnız limfositlərlə zəif birbaşa korrelyasiya aşkarlanmışdır, həm də limfositlərlə həm qanda, həm də sidikdəki EGF səviyyəsi korrelyasiya olunmuşdur ( $p<0,05$ ). IV qrupda neytrofillərlə statistik əhəmiyyətli zəif əks-korrelyasiya qeydə alınmışdır ( $p<0,05$ ). V qrupunda qan və sidikdə olan EGF eozinofillərlə birbaşa korrelyasiya olunmuşdur. Bu qrupdakı heyvanlarda EGF səviyyəsi ilə yüksək əlaqə qanda ( $r=0,844$ ,  $p<0,01$ ) və zəif əlaqə sidikdə ( $p<0,05$ ) qeydə alınmışdır. Kontakt dovşanlarda epidermal böyümə faktorunun limfositlər və eozinofillərlə müsbət zəif korrelyasiyası (həm də identik korrelyasiya əmsalı ilə) müəyyən edilmişdir. İntakt heyvanlar olan qrupda nə NGF, nə də EGF-nin tosğun hüceyrələrlə korrelyasiya olunmaması diqqət çəkmişdir.

Beləliklə, İS/ASKS-ın yaradılmış bütün modellərindən sidiyin sidik kisəsinin boşluğuna yeridilməsi ilə bağlı variant bu xəstəliyə daha çox uyğun olmuşdur. Əldə edilmiş məlumatlar İS/ASKS zamanı iltihab proseslərinin mexanizmlərinin öyrənilməsində faydalı ola bilər. Bundan əlavə, heyvan modellərində patogenezin öyrənilməsi də inkişaf və qiymətləndirmə üçün əhəmiyyətli bir əsas verdiyi səbəbdən tətbiqi elm üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Qeyd etmək lazımdır ki, heyvan modelinin seçimi elmi və praktik düşüncələr tələb edən mürəkkəb qərardır. Bir çox hallarda, patogenezin müxtəlif aspektlərini öyrənmək və ya mümkün müalicə və ya profilaktik müdaxilələri yoxlamaq üçün bir neçə heyvan modelindən istifadə etmək daha yaxşı ola bilər.

**Kliniki tədqiqatların nəticələri.** 126 qadıdan 52 qadın (41,3%) reproduktiv yaşda, 74 qadın (58,7%) menopauzaya qədər və menopauza yaşında olmuşlar. Tədqiqat zamanı bütün qadınlarda sidik infeksiyası əlamətləri mövcud olmamış və sidiyin bakterioloji analizi neqativ olmuşdur.

Xəstəliyin səbəbini aydınlaşdıraraq, məlum olmuşdur ki, müayinə olunan 129 pasientin əksəriyyəti (65) İS/ASKS simptomlarının yaranmasını heç bir səbəblə əlaqələndirə bilməmişdir; 20-si (15,5%) xəstəliyin yaranmasını aşağı sidik yollarının və sidik kisəsinin təkrar bakterial infeksiyaları ilə, 19-u (14,7%) - menopauzanın başlanması ilə, 17 pasient (13,2%) – sidik kisəsinin həddindən artıq genişlənməsi ilə və 8 pasient (6,2%) autoimmun pozulmalar ilə, məhz 3 pasient (2,3%) revmatoidli artritlə, 2-si (1,5%) – diffuz toksiki zolla və müvafiq olaraq autoimmun tireoiditlə və 1 pasient (0,8%) psoriazla əlaqələndirmişdir.

PUF sorğusuna əsasən 23 (17,8%) pasientdə yüngül, 77-də (59,7%) orta və 29 (22,5%) pasientdə ağır simptomlar aşkar edilmişdir. Balların orta hesabla cəmi  $8,14 \pm 1,76$  bal olmuşdur.

Pasientlərin VAS şkalası üzrə anket sorğusunun nəticələri 25 (19,4%) qadında yüngül (2-4 bal) ağrının, 84-də (65,1%) – orta dərəcəli (5-6 bal) ağrının və 20 (15,5%) qadında şiddətli (7-8 bal) ağrının olduğunu göstərmişdir. Orta bal  $5,45 \pm 0,93$  bal olmuşdur.

Nəticələrin USS şkalasına görə təhlili 5 (3,9%) pasientdə təciliyin olmadığını, 40-da (31,0%) mülayim dərəcədə orta

təciliyin (1-2 bal), 56-da (43,%) kəskin təciliyin (3 bal) olduğunu və 28 (21,7%) xəstədə sidiyi saxlaya bilmədiyini (4 bal) göstərdi. USS şkalası üzə orta bal  $2,63 \pm 0,91$  olmuşdur.

O'LearySant Interstitial Cystitis Symptoms Index (ICSI) şkalasının nəticələrinə görə, ən çox pasientdə 14 bal - 73 (56,6%), 6-da (4,6%) minimal göstərici - 10 bal, 19 (14,7%) pasientdə - maksimal göstərici 20 bal olmuşdur. 75 (58,1%) pasientdə sutkada 8 dəfədən çox sidik ifrazı qeyd edilmişdir.

Müsbət kalium testi 91,5% halda (n=118), mənfi - 8,5% halda (n=11) aşkar edilmişdir. Kalium testinin həssaslığı 86,5%, spesifikliyi% 84,6% idi. Kalium məhlulu yeridildikdən sonra 100 (77,5%) pasientdə ağrının şiddətlənməsi qeyd edilmişdir. Bu halda simptomatikadan asılı olaraq, müsbət kalium testinin tezliyi fərqli olmuşdur. Əldə edilmiş nəticələrə görə, kalium testi simptomların ifadə dərəcə-sindən (PUF şkalası üzrə) asılı olaraq yüngül dərəcəli 23 pasientin 16-da (69,6%), mülayim dərəcəli 77 pasientin 72-də (93,5%) və ağır dərəcəli 29 pasientin 27-də (93,1%) müsbət olmuşdur.

Klinik simptomların təbiəti pasientlərin şikayətləri, onların doldurduqları anket vərəqlərinin məlumatları və sidik ifrazının gündəlikləri əsasında qiymətləndirilmişdir. Aşağı sidik yolları ilə bağlı müşahidə edilən bütün pasientlər sidik kisəsindəki ağrıdan və sidik ifrazının tezləşməsindən şikayət etmişlər. Pasientlərin əksəriyyəti (n=125) sidik ifrazının imperativ çağırışlarının olduğunu, 91 pasient gecə vaxtı tez-tez sidik ifrazının və 74 pasient sidik kanalında ağrı olduğunu bildirmişdir. Qeyri-ixtiyari sidik ifrazı yalnız 26 (19,4%) pasientdə müşahidə olunmuşdur ki, bu da sidik ifrazına imperativ çağırışlarla (5,0 dəfə,  $p<0,001$ ), təcili gündüz sidik ifrazı (5,1 dəfə,  $p<0,001$ ) və təcili gecə sidik ifrazı (3,6 dəfə,  $p<0,01$ ) ilə müqayisədə statistik olaraq əhəmiyyətli dərəcədə aşağıdır.

İmperativ çağırışlar və sidiyin urgent saxlanılmaması müvafiq olaraq 54 (41,9%) və 27 (20,9%) xəstə tərəfindən qeydə alınmışdır. Urgent sidik saxlanılmaması problemi olan 25 (19,4%) qadında həm tezləşmiş sidik ifrazı, həm də sidik ifrazına imperativ çağırışlar mövcud olmuşdur.

Müayinə etdiyimiz İS/ASKS olan 129 pasientdən 44-ündə (34,1%) klassik xəstəlik növü (tip 3C), 85 (65,9%) pasientdə



İS/ASKS-ın qeyri-xoralı tipi müəyyən edilmişdir. Hunner zədələnməsi olan pasientlərin 13,6%-də xəstəliyin kliniki təzahürlərinin meydana gəlməsi 40-dan aşağı yaşlarda müşahidə edilmişdir, amma Hunner zədələnməsi olmayan qrupda simptomların bu yaşda aşkarlandığını pasientlərin 25,9%-i bildirmişdir ( $p=0,05$ ). Hunner zədələnməsi olan pasientlər qrupunda da şkalaların yüksək göstəriciləri və orta həcmə aşağı ölçüləri, sidik ifrazı tezliyi, boşalmanın maksimum həcmi qeydə alınmışdır, lakin fərqlər statistik baxımdan əhəmiyyətli olmamışdır. Eyni zamanda, hidrodistenziya zamanı sidik kisəsinin maksimum tutumu onlarda Hunner zədələnmələri olmayan pasientlərlə müqayisədə 42,01% ( $p<0,001$ , t-krit. – 3,32) az olmuşdur.

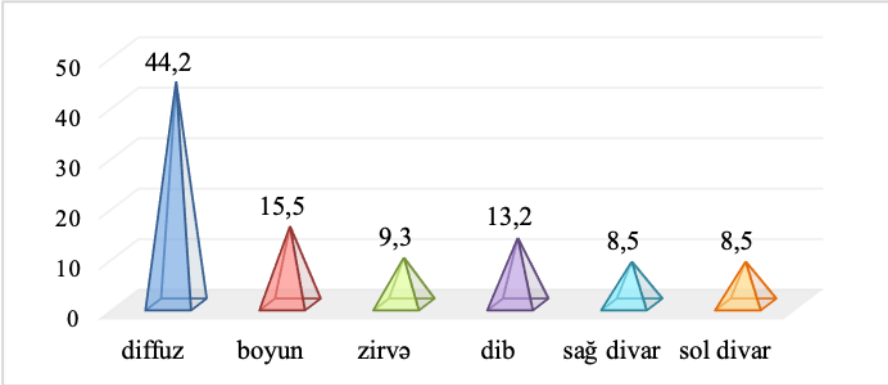
Sidik kisəsinin maksimum anatomik tutumu 92 ilə 410 ml arasında dəyişmişdir ki, bu da orta hesabla  $308,0\pm 77,5$  ml təşkil etmişdir. Yüngül ağırlı 25 pasientdə (VAS şkalası üzrə) bu göstərici 300 ilə 390 ml arasında dəyişmişdir və orta hesabla  $340,4\pm 88,6$  ml olmuşdur. Orta dərəcədə ağırlı 84 pasientdə maksimum anatomik tutumun ölçüsü 120-280 ml arasında olmuşdur və orta hesabla  $235,2\pm 70,6$  ml təşkil etmişdir. Şiddətli ağırlı 20 nəfər müayinə olunmuş pasientdə bu göstərici orta hesabla  $160,0\pm 48,8$  ml olmaqla ən aşağı səviyyədə qeydə alınmış, 92-200 ml arasında dəyişmişdir. Müxtəlif dərəcədə ağrı intensivliyi olan pasientlərdə maksimum sistometrik tutum ölçülərinin müqayisəli təhlili statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqləri aşkar etmişdir. Belə ki, yüngül ağırlı pasientlərdə maksimum sistometrik tutumun orta göstəricisi orta və şiddətli ağrı ilə müqayisədə müvafiq olaraq 30,9% ( $p<0,05$ ) və 53,0% ( $p<0,01$ ) yüksək olmuşdur.

20 (15,5%) pasientdə uretranın xarici dəliyinə baxış zamanı uretral poliplər aşkarlanmışdır, digər hallarda uretranın xarici dəliyində dəyişikliklər müşahidə edilməmişdir.

Sidik kisəsinin selikli qişasında spesifik ağırlı dəyişikliklərə xüsusi diqqət yetirilmişdir. Sistoskopik mənərəni təhlil edərkən 5 göstəricidən ibarət qiymətləndirmə sistemi istifadə edilmişdir: 0 - normal selikli qişa, I – nadir, ən azı iki kvadrantda, glomerulyasiyalar, II – ekhimozlar, diffuz selikaltı qansızmalar, III - selikli qişanın diffuz tam qanaması, IV – Hunner zədələnmələri. Tədqiqatın

nəticələri 16 qadının selikli qişasında heç bir dəyişikliyin aşkarlanmadığını göstərmişdir. Sidik kisəsinin selikli qişasının müayinəsində diffuz qanaxma (III dərəcə) daha çox müşahidə edilmişdir – 49 xəstə. Selikli qişanın müayinəsi 16 (12,4%) pasiyentdə dəyişikliklərin olmadığını, 18 (13,9%), 30 (23,2%) və 16 (12,4%) müvafiq olaraq nadir glomerulyasiyaların, diffuz selikaltı qansız-malar və Hunner zədələnmələrinin mövcud olduğunu göstərmişdir.

Sidik kisəsi hidrodistenziyasından sonra sistoskopiyada aşkarlanan dəyişikliklər sidik kisəsi selikli qişasının xorali zədələnmələrinin tamamilə yoxluğundan mövcudluğuna qədər dəyişmişdir. Selikli qişada dəyişikliklər çox zaman diffuz xarakter daşıyır (n=57) və ya sidik kisəsinin 2 hissəsində yerləşir. Nadir hallarda selikli qişada dəyişikliklər sidik kisəsinin divarında aşkar edilirdir. Alınan nəticələr belə dəyişikliklərin 10 xəstədə müvafiq olaraq sağ və sol divarda mövcud olduğunu göstərir (qrafik 1).



**Qrafik 1. İS/ASKS olan pasiyentlərdə (%) hidrodistenziyadan sonra sistoskopiya məlumatlarına görə sidik kisəsinin selikli qişasında dəyişikliklərin lokalizasiyası (n=129)**

Korrelyasiyanın qarşılıqlı əlaqələrinin tədqiqi sidik kisəsinin maksimum sistoskopik tutumunun sidik kisəsinin selikli qişasında kənarlaşmaların ifadə dərəcəsi ilə statistik baxımdan əhəmiyyətli əks əlaqəsini ( $r=-0,57$ ,  $p<0,01$ ) aşkar etməyə imkan vermişdir. Sidik kisəsi selikli qişasındakı dəyişikliklərin ifadə dərəcəsi PUF anketindəki balların cəmi ( $r=+0,61$ ,  $p=0,0003$ ), VAS anketindəki balların cəmi ( $r=+0,59$ ,  $p=0,0008$ ) və USS anketi üzrə balların cəmi

( $r=+0,66$ ,  $p=0,005$ ) ilə müsbət korrelyasiya edilmişdir. Sidik kisəsinin selikli qişasında açıq-aşkar dəyişikliklər olan pasientlərdə daha ciddi kliniki simptomlar qeydə alınmışdır.

Beləliklə, Hunner zədələnmələri ilə birgə selikli qişanın sistoskoplə tədqiqi qlomerulyasiyalar, diffuz selikaltı qansızmalar və diffuz qanaxmalar aşkarlamışdır. Aparılan tədqiqatların nəticələri İS/ASKS-nun kliniki simptomların ifadəsinin sidik kisəsinin selikli qişasının dəyişikliklərinin xarakteri ilə korrelyasiya edildiyini göstərir.

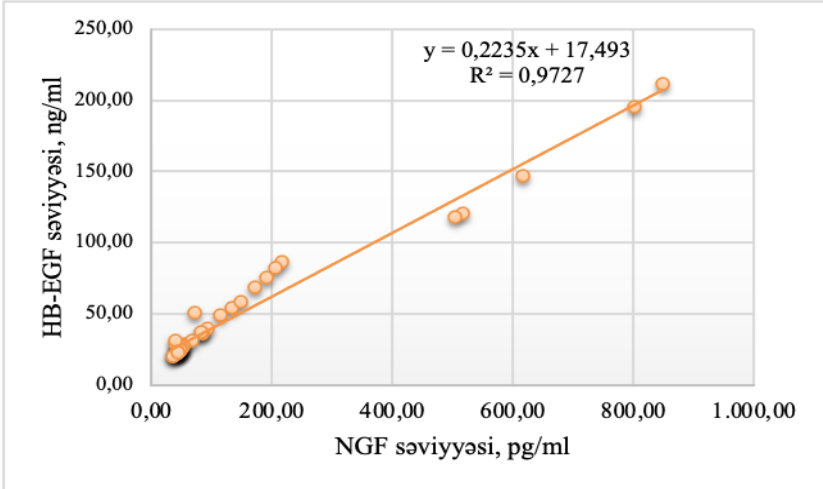
İS/ASKS olan xəstələrin qanında NGF səviyyəsi 1,70-113,70 pg/ml, nəzarət qrupunda – 2,60-45,40 pg/ml intervalında dəyişilmişdir, müvafiq olaraq HB-EGF göstəricisində dəyişiklik 19,60-68,60 ng/ml və 19,10-74,20 ng/ml aralığında qeydə alınmışdır. NGF-nin orta səviyyəsi nəzarət göstəricisini 8,82% ( $t=0,10$ ,  $p=0,920$ ) aşmışdır. Bu halda İS/ASKS olan pasientlərin qanında HB-EGF konsentrasiyasının 30,84% azalması ( $t=0,62$ ,  $p=0,537$ ) qeydə alınmışdır.

İS/ASKS olan pasientlərin sidiyində NGF-nin müəyyən edilməsi göstəricilərin geniş şəkildə dəyişdiyini göstərmişdir. Belə ki, bu biomarkerin konsentrasiyası 35,7-848,80 pg/ml arasında dəyişmişdir. Bu halda nəzarət qrupunda NGF səviyyəsi 0 ilə 146,10 pg/ml arasında dəyişmişdir. Əsas və nəzarət qruplarındakı HB-EGF səviyyəsi müvafiq olaraq 19,80-211,90 ng/ml və 4,0-54,8 ng/ml arasında aşkar edilmişdir. İS/ASKS olan qrupda EGF göstəricisi 2,80-60,70 ng/ml, nəzarət qrupunda – 0,60-7,7 ng/ml arasında qeydə alınmışdır.

NGF və HB-EGF-nin orta səviyyələri nəzarət göstəricisindən statistik baxımdan əhəmiyyətli dərəcədə – müvafiq olaraq 50,44% ( $t=2,06$ ,  $p=0,043$ ) və 56,44% ( $t=2,01$ ,  $p=0,049$ ) yüksək olmuşdur. EGF konsentrasiyası, İS/ASKS olan pasientlərdə nəzarət göstəricisinə nisbətən daha yüksək olsa da, statistik baxımdan əhəmiyyətli deyildi ( $t=1,37$ ,  $p=0,175$ ).

Əsas qrup pasientlərində qan və sidikdəki NGF səviyyələri bir-biri ilə birbaşa zəif əhəmiyyətsiz əlaqə ilə korrelyasiya olunurdu ( $r=+0,102$ ,  $p>0,05$ ). Əsas qrupda və nəzarət qrupunda qan və sidikdəki HB-EGF ölçülərinin korrelyasiyası (müvafiq olaraq  $r=-0,322$ ,  $p>0,05$  və  $r=-0,358$ ,  $p>0,05$ ) praktik olaraq fərqlənməmişdir

və əks istiqamətli, mülayim və statistik baxımdan əhəmiyyətsiz olmuşdur. NGF ölçüsünün sidikdəki HB-EGF ilə birbaşa, çox yüksək, statistik baxımdan əhəmiyyətli əlaqə ilə ( $r=+0,922$ ,  $p<0,05$ ) korrelyasiya olunduğu ortaya çıxır (qrafik 2).



**Qrafik 2. İS/ASKS olan pasientlərin sidiyində NGF və HB-EGF göstəriciləri arasında korrelyasiya**

İS/ASKS olmayan pasientlərdə bu göstəricilər arasında da birbaşa, statistik cəhətdən əhəmiyyətli, lakin əsas qrupdan fərqli olaraq, orta səviyyəli əlaqə aşkar edilmişdir ( $r=+0,449$ ,  $p<0,05$ ). İS/ASKS zamanı qanda bu göstəricilər arasındakı əlaqə əsas qrupda birbaşa, zəif, statistik olaraq əhəmiyyətsiz ( $r=+0,104$ ,  $p>0,05$ ) və nəzarət qrupunda birbaşa, nəzərə çarpan və statistik baxımdan əhəmiyyətli ( $r=+0,642$ ,  $p<0,05$ ) olmuşdur.

Sidikdə NGF-nin konsentrasiyası əsas qrupda EGF ilə əks istiqamətdə, zəif və əhəmiyyətsiz əlaqədə korrelyasiya edilmişdir ( $r=-0,151$ ,  $p>0,05$ ). Əksinə, nəzarət qrupunda tədqiq olunan göstəricilər arasında birbaşa, nəzərə çarpan və əhəmiyyətli əlaqə aşkarlanmışdır ( $r=+0,511$ ,  $p<0,05$ ). Zəif, əhəmiyyətsiz əlaqə hər iki qrupda sidikdəki HB-EGF və EGF göstəriciləri arasında müşahidə edilmişdir, lakin nəzarət qrupunda bu əlaqə birbaşa olmuşdur.

Əsas qrup pasientlərində qan zərdabında CRZ səviyyəsi 0,55-

16,5 mg/l arasında dəyişirdi və orta hesabla  $3,56 \pm 1,66$  mg/l (nəzarət –  $1,02 \pm 0,18$  (0,30-1,80 mg/l) olmuşdur. İS/ASKS olan pasientlərin qanında CRP konsentrasiyası nəzarət səviyyəsini 71,3% ( $p=0,015$ ) aşmışdır.

Alınan məlumatlara görə, qan zərdabında yüksək ( $<3,5$  mg/l) CRZ olan pasientlərin əsas qrupda payı 63.6%, nəzarət qrupunda – 35,0% təşkil etmişdir, yəni İS/ASKS olan pasientlərdə CRZ-ın yüksək səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə 45,0% daha çox ( $p<0,05$ ) olmuşdur.

Biz NGF, HB-EGF, EGF və CRZ arasında korrelyasiya təhlili apardıq. Təhlil əsas qrupda CRZ-nin qanda NGF səviyyəsi ilə müsbət zəif korrelyasiyasını üzə çıxardı ( $r=+0,179$ ,  $p=0,42$ ), bu halda determinasiya əmsalı  $R^2=0,032$  olmuşdur, yəni NGF-nin faktor əlaməti CRZP-nin 3,2% dispersiyasını müəyyənləşdirir. Reqressiya modelinin səciyyələndirən orta approksimasiya xətası 81,3% təşkil etmişdir. Nəzarət qrupunda NGF və CRZ arasındakı korrelyasiya əmsalı  $r=-0,187$  ( $p=0,43$ ), determinasiya əmsalı  $R^2=0,035$  olmuşdur, NGF faktor əlaməti CRZ dispersiyasının 3,5%-ni müəyyən edir. Reqressiya modelinin adekvatlığını səciyyələndirən orta approksimasiya xətası 70,3% təşkil etmişdir.

Sidikdə NGF səviyyəsi zərdab CRZ ilə birbaşa, nəzərə çarpan və statistik baxımdan əhəmiyyətli əlaqə ilə korrelyasiya olunmuşdur -  $r=+0,529$  ( $p<0,05$ ), nəzarət qrupunda korrelyasiya əmsalı  $r=+0,028$  ( $p>0,05$ ) təşkil etmişdir, determinasiya əmsalı  $R^2=0,295$ -dir, NGF faktor əlaməti CRZ dispersiyasının 29,5%-ni müəyyən edir. Reqressiya modelinin adekvatlığını səciyyələndirən orta approksimasiya xətası 71,5% təşkil etmişdir. Qanda HB-EGF səviyyəsi əks istiqamətli, zəif, statistik baxımdan əhəmiyyətsiz əlaqədə CRZ ilə ( $r=-0,231$  ( $p>0,05$ )), sidikdə isə – birbaşa, mülayim dərəcəli və statistik baxımdan əhəmiyyətsiz əlaqə ilə ( $r=+0,352$  ( $p>0,05$ )) korrelyasiya olunmuşdur. Nəzarət qrupunda tədqiq olunan göstəricilər arasındakı əlaqə müvafiq olaraq  $r=+0,256$  ( $p>0,05$ ) və  $r=-0,006$  ( $p>0,05$ ) olmuşdur. Əsas qrup pasientlərində EGF-nin CRZ ilə korrelyasiyası hesablanarkən birbaşa, zəif, əhəmiyyətsiz əlaqə aşkar edilmişdir -  $r=+0,003$  ( $p>0,05$ ), nəzarət qrupunda göstəricilər də bir-

biri ilə birbaşa, zəif və əhəmiyyətsiz əlaqədə korrelyasiya olunmuşlar -  $r=+0,153$  ( $p>0,05$ ).

Biopatlarda tosqun hüceyrələrinin tezliyi 0 ilə 237 hüceyrə arasında, plazma hüceyrələrinin tezliyi – 0 ilə 221 hüceyrə arasında dəyişmişdir. Bu halda Hunner zədələnmələri olan və olmayan pasientlərdə tosqun hüceyrələrin sayı orta hesabla müvafiq olaraq  $114,8\pm 14,8$  (35-dən 237-ə qədər) hüceyrə və  $68,1\pm 3,44$  (0-dan 168-ə qədər) hüceyrə ( $p=0,003$ , t-krit. – 3,07) təşkil etmişdir. Hunner zədələnməsi olan pasientlərin nümunələrindəki plazmositlərin sayı orta hesabla 0 ilə 221 arasında dəyişmişdir ki, bu da orta hesabla  $68,7\pm 16,04$  hüceyrə olmuşdur; Hunner zədələnməli olmayan pasientlərdə dəyişiklik diapazonu Hunner zədələnmələri olan pasientlərdəkindən fərqli olmamışdır, lakin hüceyrələrin orta sayı az olmuşdur və  $56,4\pm 16,72$  hüceyrə təşkil etmişdir ( $p=0,596$ , t-krit. – 0,53). Tosqun hüceyrələr əks istiqamətli, zəif, statistik baxımdan əhəmiyyətsiz əlaqə ilə plazmaositlərlə ( $r=-0,208$  ( $p>0,05$ )), neytrofillərlə ( $r=-0,227$  ( $p>0,05$ )) və limfositlərlə ( $r=-0,156$  ( $p>0,05$ )) korrelyasiya olunmuşdur. Aparılmış korrelyasiya təhlili hüceyrələrin NGF və HB-EGF ilə, həmçinin EGF ilə zəif, əhəmiyyətsiz əlaqəsini göstərmişdir. Yalnız neytrofillər EGF ilə orta statistik əhəmiyyətli əlaqə ilə korrelyasiya olmuşlar ( $r=+0,460$ ,  $p<0,05$ ).

Əsas qrupda müayinə olunanların qan zərdabında IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 və TNF- $\alpha$  kimi iltihab sitokinlərinin ota səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə müvafiq olaraq 63,34% ( $p=0,020$ ), 65,99% ( $p=0,001$ ), 67,14% ( $p=0,006$ ) və 70,16% ( $p=0,042$ ) yüksək olmuşdur.

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 və TNF- $\alpha$  səviyyəsi nəzarət qrupundakı göstəricilərdən müvafiq olaraq orta hesabla 2,44 ( $p=0,000$ ), 2,12 ( $p=0,000$ ), 2,35 ( $p=0,049$ ) və 1,97 dəfə ( $p=0,000$ ) yüksək olmuşdur. IL-1 $\beta$ /IL-6 nisbəti İS/ASKS olan pasientlər qrupunda 1,10 və nəzarət qrupunda 0,95, TNF- $\alpha$ /IL-6 nisbəti isə müvafiq olaraq 0,95 və 0,99 təşkil etmişdir.

Hunner zədələnmələri olan və olmayan pasientlərin sidiyində tədqiq edilmiş sitokinlərin konsentrasiyası nəzarət ölçülərindən statistik baxımdan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Hunner zədələnmələri olan pasientlərdə IL-1 $\beta$  səviyyəsi nəzarət qrupundakı göstəriciyə nisbətən 2.4 dəfə yüksək ( $p<0,05$ ) olmuşdur, IL-6, IL-8

və TNF- $\alpha$  səviyyələri nəzarət göstəricilərindən müvafiq olaraq 2,0 dəfə ( $p < 0,05$ ), 2,5 dəfə ( $p < 0,05$ ) və 2,0 dəfə ( $p < 0,05$ ) yüksək olmuşdur. Hunner zədələnmələri olmayan qadın pasientlərdə IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 və TNF- $\alpha$  tərkibi nəzarət qrupundakından müvafiq olaraq 2,4 dəfə ( $p < 0,05$ ), 2,0 dəfə ( $p < 0,05$ ), 2,0 dəfə ( $p < 0,05$ ) və 1,9 dəfə ( $p < 0,05$ ) yüksəkdir. Qruplar arasındakı müqayisəli təhlilə görə, IL-1 $\beta$ , IL-6 və TNF- $\alpha$  səviyyələrində əhəmiyyətli fərq praktiki olaraq mövcud olmamışdır, yalnız Hunner zədələnməsi olan pasientlər qrupundakı IL-8 konsentrasiyası Hunner zədələnmələri olmayan pasientlər qrupu ilə müqayisədə 20,3% yüksək olmuşdur.

İS/ASKS olan pasientlərin qan və sidiyində sitokinlərin səviyyələri arasında qarşılıqlı əlaqəni tədqiq edərkən qanda və sidikdə IL-8 konsentrasiyası arasında birbaşa, orta dərəcədə statistik əhəmiyyətli korrelyasiya ( $r = 0,531$ ,  $p < 0,05$ ) aşkarlanmışdır, bu halda qan və sidikdə IL-6 səviyyələri arasında zəif korrelyasiya ( $r = 0,144$ ,  $p > 0,05$ ) qeydə alınmışdır.

Nəzarət qrupunda qan və sidikdəki IL-8 səviyyələri bir-biri ilə zəif, əks istiqamətli əlaqə ilə korrelyasiya olunmuşdur ( $r = -0,256$ ,  $p > 0,05$ ), eyni hadisə IL-6 ilə də müşahidə olunmuşdur ( $r = -0,116$ ,  $p > 0,05$ ).

İS/ASKS olan xəstələrdə qan serumunda iltihab sitokinləri arasındakı təhlil IL-1 $\beta$  və IL-6 arasında nəzərəçarpan əlaqəsinin olmasını göstərmişdi ( $r = +0,584$ ,  $p < 0,05$ ), nəzarət qrupunda isə bu sitokinlərin arasında əlaqə zəif və əks istiqamətli idi ( $r = -0,241$ ,  $p > 0,05$ ).

**İS/ASKS olan pasientlərdə** IL-6 və TNF- $\alpha$  arasında əlaqənin olmamasına diqqət çəkildi, bu halda nəzarət qrupunda isə bu sitokinlər arasında birbaşa, nəzərəçarpan, əhəmiyyətli bir əlaqə ( $r = +0,714$ ,  $p < 0,05$ ) qeydə alınmışdır.

İS/ASKS olan pasientlərdə serumdakı IL-1 $\beta$ , IL-6 və IL-8 səviyyələri biopsiya nümunələrindəki tosqun hüceyrələrinin miqdarı ilə korrelyasiya olunmurdu. Belə ki, biyoptadakı tosqun hüceyrələrinin sayının qandakı IL-1 $\beta$  səviyyəsi ilə korrelyasiya əmsalı 0, IL-6 ilə  $r = -0,024$  ( $p = 0,1$ ), IL-8 ilə  $r = -0,109$  ( $p = 0,1$ ) olmuşdur. Biopsiya nümunələrində tosqun hüceyrə sayları serum TNF $\alpha$  səviyyələri arasında orta dərəcədə mənfi bir əlaqə ( $r = -0,418$ ,  $p =$

0,02) müəyyən edilirdi.

Qanda iltihab sikotinləri və proinflamatuar sitokinlər və CRP arasındakı korrelyasiya əlaqəsinin təhlili zəif çoxşaxəli əlaqələr aşkar etmişdir. Digər sitokinlərə nisbətən CRZ ilə IL-8 korrelyasiya olunmuşdur ( $r=-0,152$ ,  $p>0,05$ ).

İS/ASKS olan pasientlərdə tədqiq olunan böyümə faktorları ilə sitokinlər arasındakı korrelyasiya öyrənilərkən zəif korrelyasiya əlaqələri müəyyən edilmişdir (cədvəl 3).

**Cədvəl 3.**

**Tədqiqat qrupları pasientlərində sitokinlərin və NGF, HB-EGF və EGF biomarkerlərinin ekskresiya səviyyələrinin korrelyasiya təhlili**

Göstəricilər		İS/ASKS olan pasientlər qrupu		Nəzarət qrupu	
		r	p=	r	p=
IL-1 $\beta$	NGF	-0,026	0,866	+0,069	0,810
	HB-EGF	+ 0,032	0,711	+0,050	0,787
	EGF	+ 0,101	0,477	-0,665**	0,002
IL-6	NGF	-0,613*	0,003	-0,242	0,121
	HB-EGF	+ 0,038	0,842	+ 0,052	0,723
	EGF	+ 0,217	0,114	- 0,349*	0,029
IL-8	NGF	-0,137	0,370	-0,048	0,748
	HB-EGF	- 0,149	0,284	+ 0,072	0,618
	EGF	+ 0,073	0,601	- 0,135	0,116
TNF- $\alpha$	NGF	-0,086	0,588	+0,314	0,054
	HB-EGF	- 0,069	0,658	- 0,274	0,063
	EGF	+ 0,005	0,958	- 0,604**	0,002

Qeyd: Fərqlərin statistik əhəmiyyəti: \* - $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$

Əhəmiyyətli korrelyasiya əlaqələrinin daha çox nəzarət qrupunda müşahidə edildiyi görünür. İS/ASKS olan pasientlərdə IL-6 və NGF arasında əhəmiyyətli dərəcədə korrelyasiya qeydə alınmışdır.

Müayinə olunmuş İS/ASKS olan qadın pasientlərdə NGF və CRZ-in yüksək səviyyələrini nəzərə alaraq, bu sidik kisəsi xəstəliyində xroniki iltihabın iştirak etdiyi ehtimal oluna bilər.

İltihab faktorları İS/ASKS etiologiyasında mühüm rol oynayır.



İltihab sidik kisəsinin funksiyasına birbaşa təsir göstərir. İS/ASKS olan qadın pasientlərdə qan zərdabında IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , CRZ və NGF kimi iltihab sitokinlərinin tərkibində artım müşahidə edilmişdir. IL-1 $\beta$  və IL-6 arasında nəzərəçarpacaq dərəcədə müsbət və IL-6 ilə NGF arasında mənfi korrelyasiya qeydə alınmışdır. Sərbəst buraxıldıqda iltihab mediatorları urotelinin zədələnməsinə səbəb ola bilər; iltihab dəyişiklikləri İS/ASKS-nun klinik təzahürlərinin səbəbidir. Əldə olunmuş nəticələr İS/ASKS etiologiyasının daha yaxşı dərk edilməsinə kömək edir və müalicə sxemi hazırlanarkən nəzərə alın bilər.

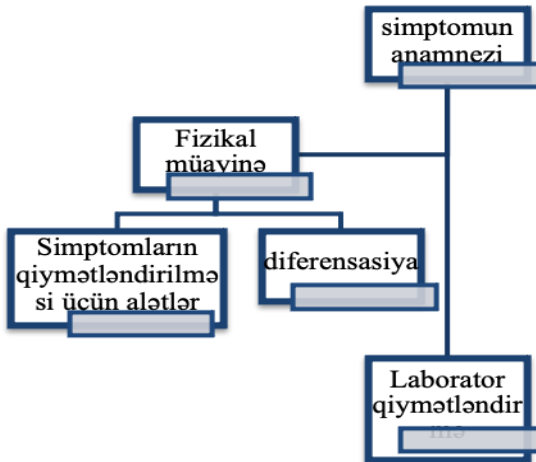
NGF, HB-EGF və EGF testlərinin İS/ASKS diaqnostikasında nə qədər faydalı olduğunu müəyyən etmək üçün həssaslıq, spesifiklik və effektivlik müəyyən edilmişdir. Əldə edilən məlumatlara görə, qanda NGF testinin həssaslığı və spesifikliyi müvafiq olaraq 84,44% və 12,50% olmuşdur. Sidikdə NGF testinin həssaslığı və spesifikliyi müvafiq olaraq 91,18% və 14,78% olmuşdur. Qanda HB-EGF testinin həssaslığı və spesifikliyi müvafiq olaraq 56,52% və 7,94%, sidikdə isə 97,58% və 68,00% təşkil etmişdir. Sidikdə EGF testinin həssaslığı və spesifikliyi müvafiq olaraq 95,76% və 48,39% təşkil etmişdir. Sidikdə HB-EGF səviyyəsi digər biomarkerlərlə müqayisədə 92,62% qədər yüksək dəqiqliyə malik idi. Sidikdə EGF səviyyəsi (85,91%) dəqiqliyə görə müqayisə edildi. Bu markerlərin - HB-EGF və EGF-nin dəqiqliyi sidikdə NGF dəqiqliyindən müvafiq olaraq 2,9 dəfə ( $p < 0,05$ ) və 2,7 dəfə ( $p < 0,05$ ) yüksək olmuşdur. Qandakı NGF səviyyəsi 29,46% (95% Eİ-nin 26,54%-32,56%) müsbət proqnostik dəyəri, 65,0% (95% Eİ-nun 44,26%-81,29%) mənfi proqnostik dəyəri göstərdi. Qanda HB-EGF səviyyəsinin müsbət və mənfi proqnostik dəyərləri müvafiq olaraq 10,08% (95% Eİ-nun 7,24%-13,86%) və 50,0% (95% Eİ-nun 31,96%-68,04%) olmuşdur. Göründüyü kimi, qanda NGF-nin həm müsbət, həm də mənfi proqnostik dəyəri HB-EGF təyini ilə müqayisədə daha yüksək olmuşdur.

Proqnostik dəyərin yüksək göstəricilərini sidikdə HB-EGF səviyyəsi göstərmişdir ki, bununla da EGF-nin proqnostik dəyəri müqayisə oluna bilər. HB-EGF səviyyəsinin müsbət və mənfi proqnostik dəyərləri arasındakı fərq EGF ilə müqayisədə müvafiq olaraq 6,61% və 11,76% yüksək olmuşdur. Bu o deməkdir ki, aşkar

olunan yüksək HB-EGF səviyyəsi 94% ehtimal ilə İS/ASKS-nin mövcudluğunu göstərir.

Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, HB-EGF, EGF və NGF biomarkerlərinin sidikdə həssaslığı müvafiq olaraq 98%, 96% və 91% olmuşdur, yəni halların göstərilən faizində İS/ASKS olduğu halda bu markerlərin müəyyən edilməsi bu xəstəliyin diaqnostikasında kömək edəcəkdir. İS/ASKS olmayan pasientdə HB-EGF, EGF və NGF-nin yüksək səviyyəsi 68%, 48% və 15% ehtimalı ilə bu patologiyani istisna edir ki, bu da markerlərin spesifikliyinə uyğundur. HB-EGF, EGF və NGF-nin müsbət proqnostik əhəmiyyəti göstərir ki, bu markerlərin səviyyəsi yüksək olan İS/ASKS pasientində müvafiq olaraq 93,8%, 87,6% və 24,0% ehtimalla bu xəstəlik mövcud olacaqdır. HB-EGF, EGF və NGF-nin mənfi proqnostik əhəmiyyəti göstərir ki, İS/ASKS zamanı bu göstəricilərin yüksək səviyyəsi olmadığı təqdirdə bu xəstəliyin olmaması ehtimalı müvafiq olaraq 85,0%, 75,0% və 85,0% təşkil edir.

Aparılmış tədqiqata və əldə etdiyimiz məlumatlara əsasən İS/ASKS-nun diaqnostikası üçün aşağıdakı alqoritmi təklif edə bilirik (qrafik 4.3).



**Qrafik 3. İS/ASKS diaqnostikasının tövsiyə edilən alqoritmi**

I. Hərtərəfli ümumi anamnez İS/ASKS-nun tipik diaqnostik simptomlarının və digər potensial təkrarlanan səbəb hallarının müəyyən edilməsində böyük əhəmiyyətə malikdir. Lakin diaqnoz

qoyuluşunda gecikmə təqdim edildiyi məqamdan orta hesabla 3 ildən 7 ilədək müddəti əhatə edən geniş yayılmış hadisədir. Xəstəlik tarixi simptomların müddəti ilə bağlı məsələlərdən ibarət olmalıdır. İS/ASKS - xroniki və simptomlar infeksiyanı aşkarlamaq üçün sənədləşdirilmiş mənfi sidik kultürləri ilə ən azı altı həftə mövcud olmalıdır. Sidik ifrazına daimi çağırış hissi, eləcə də ağrının, təzyiqin və narahatlığın yeri, xarakteri və ağırlığı sənədləşdirilməlidir. Kişilərdə dispareuniya, dizuriya, eyakulyator ağrısı və qadınlarda ağrının menstruasiya ilə əlaqəsi də qeyd edilməlidir. İS/ASKS-in səciyyəvi təqdimatı ağrı, tezlik, nokturiya və təciliyyə birləşməsindən ibarətdir. Simptomların başlanğıcı tədricən və/və ya yalnız bir sidik ifrazı simptomu ilə ola bilər; lakin çanaq ağrısı əsas ağrıdır. İS/ASKS-in erkən və ya daha yüngül gedişi zamanı pasientlər aşkar ağrını təsvir etməyə bilərlər, əksinə, "təzyiq", "göynəmə", "kəskin" və ya "xoşagəlməz sidik ifrazı zəruriliyi hissini" təsvir edə bilərlər. Bu hiss adətən qasıqüstü nahiyədə hiss olunur, lakin uretra, uşaqlıq yolu, cinsiyyət dodaqları, qasıq nahiyəsi, aralıq və/və ya qarın və ya kürəyin aşağı hissələri daxil olmaqla çanaqda yerləşən hissələrə də aid edilə bilər. Xəstəliyin simptomları menstruasiya dövründə pisləşən endometriozdan fərqli olaraq, menstruasiyadan bir neçə gün əvvəl şiddətlənir. Pasientlər stres, cinsi əlaqə, menstruasiya və ya pəhriz səbəbindən yarana biləcək "alovlanma" və ya pisləşən simptomlar dövrlərini təsvir edə bilərlər. Lakin ən geniş yayılan simptom ağrıdır. İS/ASKS simptomları adətən fasiləlidir və çox zaman sidik kisəsindən başqa digər yerlərdə ağrılardan ibarətdir.

II. Fizikal baxış kütlə, ağırlıq və yırtıqların mövcudluğu göstərilməklə qarın boşluğu və kiçik çanaq orqanlarına baxışdan ibarət olmalıdır. Kiçik çanaq orqanlarının müayinəsi xarici cinsiyyət orqanlarının, qadınlarda sidik kisəsinin əsasının və incə nahiyələr vurğulanmaqla hər iki cinsdə sidik kanalının palpasiyasından ibarət olmalıdır. Vaginit, uretrit, həssas prostat, uretra divertikulu və ya digər potensial ağrı və ya infeksiya mənbəyini istisna etmək üçün məqsədyönlü qiymətləndirmə aparmaq vacibdir. İS/ASKS və hiperaktiv sidik kisəsinə çox zaman bir-biri ilə qarışdırırlar, çünki hər iki hal adətən sidik ifrazı tezliyində özünü biruzə verir. Əsas

diferensial simptom çanaq nahiyəsindəki ağrıdır; bu cür ağrı olduqda, hiperaktiv sidik kisəsi istisna edilə bilər. Hiperaktiv sidik kisəsi olan xəstələr, bir qayda olaraq, sızma qorxusundan tez-tez sidiyə gedirlər, halbuki İS/ASKS olan pasientlər adətən ağrını yüngülləşdirmək və ya onu aradan qaldırmaq məqsədilə tez-tez az miqdarda, gecə və ya gündüzdən asılı olmayaraq sidik ifraz edirlər. İS/ASKS çanaq ağrısı simptomları ilə endometrioz və dispareuniya ilə fərqləndirilməlidir. Endometriozla əlaqəli ağrı menstruasiya dövründə baş verə bilsə də, adətən həmin dövrdə daha da kəskinləşir. Endometriozlu qadınlarda sidiyə getmək istəyi və tez-tez sidik ifrazı ola bilər, lakin bu simptomlar İS/ASKS olan qadınlara nisbətən daha az müşahidə olunur. İS/ASKS-nu həmçinin qeyri-infeksiyon sistit, vulva xəstəliyi, sinir tutulması, çanaq dibi xəstəliyi və prostatla əlaqəli ağrı ilə fərqləndirirlər.

Simptomları qiymətləndirmək üçün müxtəlif metodlardan istifadə olunur. Pasientlərin simptomlarını qiymətləndirmək və xarakterizə etmək üçün klinik şkalalar faydalıdır. Bunlara dispareuniya və ya digər sidik kisəsi ağrıları deyil, sidik ifrazı tezliyini və sidik kisəsindəki narahatlığı qiymətləndirən O'Leary-Sant simptomlar və problemlər indeksləri, eləcə də simptomlar şkalası üzrə sorğu anketi aiddir. O'Leary-Sant sorğu anketi ağrı və ya narahatlığa əlavə simptomlar da daxil olmaqla simptomlar haqqında hərtərəfli məlumat toplamaq üçün faydalıdır. Çanaq ağrısı və pasientin simptomlarının təcillik/tezlik şkalası (PUF) pasientin şikayətlərini sonralar səciyyələndirmək və diferensial diaqnostikani daraldmaq üçün sadə bir alətdir.

Glomerulyasiyalar (nöqtəli qanamalar) İS/ASKS olan pasientlərdə sistoskopiya zamanı aşkar edilə bilər, lakin bu zədələnmələr adətən İS/ASKS ilə birlikdə mövcud olan digər hallarda da müşahidə olunur. Məsələn, differensiasiya olunmamış xroniki çanaq ağrıları və endometrioz. Glomerulyasiyalar sistoskopiya olunan simptomuz pasientlərdə də mövcud ola bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, sidik kisəsinin sistoskopiya zamanı görünən glomerulyasiyaları İS/ASKS-nun klinik müayinəsinə daxil etmək üçün NIDDK meyarları sırasında yer alır. İS/ASKS üçün razılaşdırılmış urodinamik diaqnostik meyarlar mövcud deyildir.

Urodinamika aşağı sidik yollarının yanaşı simptomları haqqında məlumat verə bilər. Kalium testindən də istifadə olunur.

III. Əsas laboratoriya testləri sidiyin analizi və əkilməsini əhatə edir. Sidiyin ümumi analizi diaqnostikada mütləq ilk addımdır və sidik əkilməsini həyata keçirmək lazımdır. Pasient anamnezdə siqaret çəkmə və/və ya qiymətləndirilməmiş mikrogematuriyanın mövcud olması barədə məlumat verdiyi halda sidik kisəsi xərçəngi riski nəzərə alınmaqla sidiyin sitoloji analizinə baxıla bilər.

Sidiyin əkilməsi kliniki baxımdan əhəmiyyətli olan, amma mikroskopik tədqiqatda asanlıqla müəyyənləşdirilməyən aşağı səviyyəli bakteriyaların aşkarlanması üçün hətta mənfi sidik analizi olan pasientlərə göstəriş ola bilər.

Mənfi sidik analizi və sidik əkilməsinin, xroniki sidik ifrazı simptomlarının, xroniki çanaq ağrısı və fizikal baxışda müsbət nəticələrin birləşməsi İS/ASKS diaqnostikası üçün yetərli sübutdur. PUF şkalası üzrə kiçik həcmdə tez-tez sidik ifrazını təsdiqləyən yüksək balın əlavə edilməsi diaqnozun düzgün qoyuluşuna əminlik yarada bilər.

Diaqnostika prosesi anamnezin hərtərəfli toplanılması və fiziki müayinədən başlayır. Pasientlərin əvvəlki diaqnozları ilə yanaşı ağrı və sidik ifrazı haqqında da məlumat almaq vacibdir. Pasientdə simptomlarının davamiyyəti, qidalanma triggerləri, allergik anamnez və cinsi funksiyanın pozulması xüsusi maraq doğurur. Pasientin gündəlik simptomlar gündəliyini tutması faydalıdır. Ümumi sidik analizi, sidik əkilməsi, C-reaktiv zülal, kreatinin səviyyəsi və glomerulər filtrasiya sürəti ilə yanaşı qanda və sidikdə EGF, EGF və NGF səviyyələrinin müəyyən edilməsi məqsəduyğundur.

## NƏTİCƏLƏR

1. Laboratoriya heyvanları üzərində modelləşdirmədə aparılan eksperimental tədqiqatlar İS/ASKS-nun sidik kisəsi divarının selikli qişasının altına yeridilməklə yaradılan ən təsirli translyasiya modelini nümayiş etdirdi. Model dayanıqlı simptomlar, xəstəliyin əsas xüsusiyyətlərinin çoxalması və autoimmun iltihabla səciyyələndirdi [1, 2, 5].

2. Eksperimental İS/ASKS kimyəvi modellərində sidik kisəsində səciyyəvi morfoloji dəyişikliklər iltihab hüceyrələrinin

infiltiasiyasından, ödemdən ibarət olmuşdur. Autoimmun modeldə qarışıq iltihab infiltrasiyası, nekroz, hemosiderin yığılması, çoxnüvəli histiositlər, tosqun hüceyrə infiltrasiyası müəyyən edilmişdir [6, 7, 21, 23].

3. İS/ASKS-nun autoimmun modelindəki ultrastruktur dəyişikliklər iltihab infiltratında neytrofillər və makrofaqlarla yanaşı, limfositlər və plazma hüceyrələrinin mövcud olması ilə ifadə olunur. Sidik kisəsi selikli qişasının xüsusi təbəqəsinin toksiki zədələnməsi xüsusi təbəqənin fibroblastlarının apoptozuna səbəb olur, kollagen liflərin boşalmasına və selikli qişanın qoruyucu amillərinin azalmasına gətirib çıxarır [11, 15, 22].

4. İS/ASKS inisiyasından 1 və 14 sutka sonra dinamikada NGF səviyyələri sidik kisəsi divarına sidik yeridilməsi yolu ilə əldə edilmiş xəstəlik modelində yüksəlmişdir. Qanda və sidikdə NGF səviyyəsi arasında nəzərəcarpacaq dərəcədə sıx korrelyasiya ( $r=+0,715$ ,  $p=0,05$ ) protamin sulfat inyeksiyası ilə yaradılmış heyvan modellərində aşkar edilmişdir. İS/ASKS zamanı qan və sidikdə NGF göstəricisinin artması iltihab komponentləri ilə şərtlənmişdir, sidik kisəsi divarına sidik inyeksiyalı modeli olan heyvanlarda biomarker səviyyəsinin açıq şəkildə artımı sidik komponentlərinin xroniki iltihabı və toksikliyi ilə əlaqədardır. NGF-nin tosqun hüceyrələrlə əlaqəsi İS/ASKS zamanı neyroimmun iltihabı təsdiqləyir. 14 sutkadan sonra EGF səviyyəsində dinamik artım 70%-li spirtli məhlulla kisədaxili instilyasiyalı eksperimental modeldə ilk günlə müqayisədə qanda (31,4%,  $p<0,05$ ), sidikdə azacıq azalma müşahidə edildi; protamin sulfatın (10 mq) kisədaxili instilasiya zamanı 14-cü sutkada EGF səviyyəsi qanda 19,4% və sidikdə 55,0% ( $p<0,05$ ) azalmışdır; 0,5%-li HCl (0,2 ml) kisədaxili instilasiyasında qanda artıma və sidikdə 59,9% ( $p<0,05$ ) artıma meyllik müşahidə olunmuşdur; autoimmun modeldə EGF səviyyəsi qan və sidikdə müvafiq olaraq 61,1% ( $p<0,01$ ) və 22,3% artmışdır; sidik kisəsi divarına 0.9% NaCl məhlulu yeridildikdə EGF konsentrasiyası qanda 85,8% ( $p<0,001$ ), sidikdə 12,3% azalmışdır. NGF kimyəvi modeldə (protamin sulfat) eksperimentin 1-ci günü qanda ( $r=-0,942$ ,  $p<0,001$ ) və 14 gündən sonra 70%-li spirtli məhlullu modeldə ( $r = +0,936$ ,  $p <0,001$ ) EGF ilə korrelyasiya olunmuşdur [3, 4, 9, 13, 14, 20, 24, 27, 28].

5. Selikli qışa pasientlərin 12,4%-də dəyişməmişdir, nadir qlomerulyasiyalar, diffuz selikaltı qanamalar və Hunner zədələnmələri pasientlərin müvafiq olaraq 13,9%, 23,2% və 12,4%-də mövcud olmuşdur. Hidrodistenziyadan sonra sistoskopiya zamanı diffuz dəyişikliklər sidik kisəsinin selikli qışasında pasientlərin 44,21%-də, boyun hissəsində - 15,5%-də, sidik kisəsinin yuxarı hissəsində - 9,3%-də, dibində - 13,2%-də, sağ və sol divarda – 8,5%-də qeydə alınmışdır [9, 10, 17, 18, 26].

6. Sidikdə NGF və HB-EGF səviyyələri nəzarətdə olan göstəriciləri müvafiq olaraq 50,44% ( $t=2,06$ ,  $p=0,043$ ) və 56,44% ( $t=2,01$ ,  $p=0,049$ ) üstələmişdir. NGF səviyyəsi sidikdəki HB-EGF ilə birbaşa, yüksək əlaqə ilə korrelyasiya olunmuşdur ( $r=+0,922$ ,  $p<0,05$ ). Sidikdə NGF səviyyəsi zərdab CRZ ilə birbaşa, nəzərə çarpan əlaqə ilə korrelyasiya olunmuşdur ( $r=+0,529$ ,  $p<0,05$ ). idik kisəsi toxumasının neytrofilləri EGF ilə mülayim əlaqəli korrelyasiya olunmuşlar ( $r=+0,460$ ,  $p<0,05$ ) [4, 8, 16, 19].

7. İS/ASKS olan pasientlərdə qan və sidikdə iltihab sitokinlərinin yüksək səviyyələri qeydə alınmışdır. İS/ASKS olan pasientlər qrupunda IL-1 $\beta$ /IL-6-nın yüksək nisbət əmsalı (1,10) nəzarət qrupu ilə müqayisədə (0,95) olan xəstələr qrupundakı nəzarət qrupu ilə müqayisədə Th1 və Th2 sitokinləri arasında tarazlığın pozulduğunu göstərir. IL-6 ekskresiyası NGF səviyyəsi ilə əhəmiyyətli əlaqədə korrelyasiya olunurdu ( $r=0,613$ ,  $p=0,003$ ) [12, 17, 25].

8. İS/ASKS diaqnostikasının tövsiyə edilən alqoritmi klinik diaqnozu pozulmaları səciyyələndirən əsas simptomları sənədləşdirmək və infeksiyaları və digər pozulmaları istisna etmək məqsədilə hərtərəfli anamnezi, fiziki baxış və laborator müayinə tələb edir [19].

## **PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR**

1. Heyvan sidiyinin həmin heyvanın sidik kisəsi divarına instilyasiyası ilə eksperimental İS/ASKS modeli xəstəliyin patofiziologiyasının və potensial müalicə üsullarının təsirinin öyrənilməsi üçün faydalı ola bilər.

2. Heyvan sidiyinin həmin heyvanın sidik kisəsi divarına yeridilməsi üsulunun eksperimental tibbdə autoimmun sistitin

modelləşdirilməsi üçün istifadə edilməsi tövsiyə olunur.

3. İS/ASKS olan pasientlərin müayinəsində sistiskopiya və hidrodistenziyanın keçirilməsi məqsəduyğun hesab olunur.

4. İS/ASKS-nun diaqnostikası üçün qanda və sidikdə NGF, HB-EGF və EGF-nin konsentrasiyasını müəyyənləşdirmək tövsiyə olunur.

5. Sitokinlərin böyümə faktorları ilə (HB-EGF və EGF) birləşmədə ekspressiyasından İS/ASKS-nun kliniki xüsusiyyətlərinin patofiziologiyasını izah etmək üçün istifadə edilə bilər.

6. Sitokin profilinin analizinin nəticələri İS/ASKS və sidik kisəsinin digər pozuntularının diferensial diaqnostikası üçün təklif olunur.

7. Qan zərdabında NGF və CRZ-nin kliniki simptomlarla birgə təyin edilməsindən İS/ASKS diaqnostikası üçün istifadə edilə bilər.

### **Dissertasiyanın mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı:**

1. Practical Tips In Urology: General Urology: İnterstitial Cystitis: Practical Recommendations For Treatment / R. Sholan, A. Rane, B. Turna [və b.] – London: Springer – 2017. – 787 p. (p.95-98).
2. Şolan, R.F. Müasir dövrdə ağrılı sidik kisəsi sindromunun diaqnostik kriteriyaları // – Bakı: Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı, – 2018. Cild 6, № 1, – s.30-37.
3. Шолан, Р.Ф. Интерстициальный цистит: синдром болезненного мочевого пузыря / Р.Ф.Шолан, Г.Ш.Гараев, Г.М.Насруллаева // – Казань: Казанский Медицинский Журнал, – 2018. 99, №1, – с. 84-91.
4. Шолан, Р.Ф. Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря // – Москва: Экспериментальная и Клиническая Урология, – 2019. №3, – с.178-181.
5. Шолан, Р.Ф. Уровень эпидермального фактора роста и его связь с лейкоцитами и тучными клетками при экспериментальном интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря // – Ростов-на-Дону: Вестник урологии, – 2019. 7(4), – с. 20- 28.



6. Sholan, R. The level of nerve growth factor in blood and urine in rabbits in experimental models of interstitial cystitis/painful bladder syndrome // ESSIC 2019, – Netherlands, Amsterdam, – 5-7 december, – 2019, – p.9-10.
7. Шолан, Р.Ф. Уровень фактора роста нервов и его связь с содержанием лейкоцитов и тучных клеток при экспериментальном интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря // – Санкт-Петербург: Урологические ведомости, – 2019. Т. 9, № 3, – с. 5-11.
8. Шолан, Р.Ф. Уровень биомаркеров воспаления при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря // – Москва: Вопросы Урологии и Андрологии, – 2019. Т.7, № 4, – с. 30-35.
9. Sholan, R. Biomarkers and Cellular Infiltration of the Bladder in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome //J Urol Surg, – 2020. 7(3), – p. 232-237.
10. Sholan, R. Evaluation of the Proliferation Markers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: An Experimental Model // Med Bull Haseki, –2020. 58, – p. 162-168.
11. Sholan, R. Infiltration of Lymphocytes and Mast Cells to Bladder Tissues in Experimental Models of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome // – Tehran: Nephro-Urology Monthly, – 2020. 12(1), e100205.
12. Sholan, R. Clinical manifestations and results of cystoscopy in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome // North Clin Istanbul, – 2020. 7(5), – p. 417-424.
13. Шолан, Р.Ф. Диагностическое значение фактора роста нервов и С-реактивного белка у пациентов с интерстициальным циститом / синдромом болезненного мочевого пузыря // – Санкт-Петербург: Урологические ведомости, – 2020. Т. 10, № 1, – с. 61-66.
14. Шолан, Р.Ф. Оценка взаимодействия фактора роста нервов и тучных клеток при интерстициальном цистите/ синдроме болезненного мочевого пузыря в эксперименте // – Москва: Урология, – 2020. №2, – с.31-34.

15. Шолан, Р.Ф. Нейроиммунные межклеточные взаимоотношения в мочевом пузыре при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря // – Санкт-Петербург: Медицинская иммунология, – 2020. Т. 22, № 5, – с. 879-886.
16. Шолан, Р.Ф. Особенности иммунопатогенеза интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря // – Москва: Иммунология, – 2020. 41 (3), – с. 274-279.
17. Шолан, Р.Ф., Гасымов, Э.К. Электронно-микроскопическая характеристика слизистой оболочки мочевого пузыря при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря в эксперименте / Р.Ф. Шолан, Э.К. Гасымов // Урология, – Москва: – 2020. № 4, – с. 14-17.
18. Шолан, Р.Ф. Клеточные элементы собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря в экспериментальных моделях интерстициального цистита (синдрома болезненного мочевого пузыря) // – Санкт-Петербург: Цитология, – 2020. Т. 62, № 9, – с. 679-684.
19. Шолан, Р.Ф. Результаты патоморфологического анализа стенки мочевого пузыря при интерстициальном цистите или синдроме болезненного мочевого пузыря в эксперименте // – Санкт-Петербург: Морфологические ведомости, – 2020. Т. 28, № 4, – с. 55-60.
20. Şolan, R.F. İnterstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromu zamanı sinirlərin böyümə faktorunun və epidermal böyümə faktorunun səviyyələrinin eksperimental modellərdə öyrənilməsinin nəticələri // – Bakı: Tibb və Elm Jurnalı, – 2020. 3 (21), – s. 38-47.
21. Şolan, R.F. Eksperimentdə interstisial sistit (ağrılı sidik kisəsi sindromu) zamanı sidik kisəsi selikli qişasının özəl lövhəciyinin hüceyrə elementləri // – Bakı: Sağlamlıq, – 2020. № 5, – s.135-140.
22. Şolan, R.F. Eksperimental interstisial sistit modeli yaradılmış heyvanlarda sidik kisəsinin selikli qişasının subepitelial qatında törənən ultrastruktur dəyişikliklər/ R.F. Şolan, E.K. Qasımov, F.H. Rzayev // Azərbaycan Tibb Jurnalı, – Bakı: 2020. № 4, – s. 96-106.

23. Şolan, R.F. Eksperimentdə interstisial sistit/ağrılı sidik kisəsi sindromu zamanı sidik kisəsinin selikli qişasının epitelinin xarakteristikası / R.F.Şolan, X.M.Səfixanova //Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – Bakı: – 2020. № 4, – s. 69-73
24. Sholan, R. Epidermal growth factor and its association with tissue cells in experimental interstitial cystitis/painfull bladder syndrome // SUFU 2020 winter meeting. – Scottsdale, USA, – 25-29 february, – p.50-51.
25. Şolan, R. İnterstisyel Sistit / Ağrılı Mesane Sendromu Olan Kadınların Serumunda Nerve Growth Factor Ve C-Reaktiv Proteinin Korelasyonu // TJOD 2020, Online sempozyum, – Türkiyə Cümhuriyyəti, – 4-6 aralık 2020, – p.45.
26. Şolan, R.F. İnterstisial sistit /ağrılı sidik kisəsi sindromlu qadınlarda sistoskopik xüsusiyyətlər // Ə.Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransı, – Bakı: – 2021, – s.95.
27. Sholan, R.F., Qaisina, A.A., Almazxanlı, A.A., Bakhsheliyeva, N.L., Safikhanova, Kh.M. Immunophysiological approach to diagnosis of interstitial cystitis/painful bladder syndrome // 4<sup>th</sup> Health, Sciences and Innovation Congress, – Baku, Azerbaijan, – july 5-6, –2021, – p. 628-629.
28. Sholan, R.F., Hashimova, U.F. A new view on the immunopathophysiology of interstitial cystitis // 2<sup>nd</sup> International Congress On Applied Scences, – Azerbaijan, – November 8-10, – 2021, – p.150.

## İXTİSARLARIN SİYAHISI

- CRZ – C-reaktiv zülal
- EGF – epidermal böyümə faktoru (epidermal growth factor, EGF)
- ESSIC – İnterstisial sistit / ağırlı sidik kisəsi sindromunun
- BPS tədqiqi üzrə Beynəlxalq Cəmiyyət (European Society for the Study of IC/PBS)
- HB-EGF – heparin-birləşdirici EGF-bənzər böyümə faktoru (Heparin binding EGF-like grow factor, HB-EGF)
- İL – İnterleykin
- İS/ASKS – İnterstisial sistit / ağırlı sidik kisəsinin sindromu
- NGF – sinirlərin böyümə faktoru (nerve growth factor, NGF)
- PUF Scale – çanaq ağrısı simptomları, imperativ, tezlikli sidik ifrazı şkalası (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale)
- TNF- $\alpha$  – alfa-şiş nekrozu faktoru (tumor necrosis factor)
- USS – təcililiyin ağırlıq şkalası (urgency severity scale)
- VAS – vizual analoq şkalası (visual analog scale)





Dissertasiyanın müdafiəsi 01 aprel 2022-ci il tarixində saat 14<sup>cb</sup> Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində yaradılan BED 2.06/3 Birdəfəlik dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı ş., Ə.Qasımsadə küç.14.

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (amu.edu.az).

Avtoreferat 24 fevral 2022-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 14.02.2022

Kağızın formatı: 60x84 1/16

Həcm: 76 124 işarə

Tiraj: 100