백서에서 방광 출구의 부분 폐색 후 방광 조직내의 nitric oxide synthase의 발현 변화

연세대학교 대학원

의 학 과

정 현 철

백서에서 방광 출구의 부분 폐색 후 방광 조직내의 nitric oxide synthase의 발현 변화

지도 송 재 만 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2005년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

정 현 철

정현철의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 인

연세대학교 대학원

2005년 6월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 각별한 지도와 격려, 그리고 세심한 배려를 아끼지 않으신 은사 송재만 교수님과 연구과정이 진행되는 동안 많은 도움과 물심양면으로 지원해 주신 김성진, 최재원 교수님, 건양대학교 송기학 교수님, 한국생명공학연구원의 이준원 교수님께 진심으로 감사를 드립니다.

또한 구체적인 실험진행 과정에서 많은 도움을 주신 임지수 연구원 및 비뇨기과 전공의 및 홍순무 선생에게도 깊은 감사를 드립니다.

끝으로 오늘에 이르기까지 넓은 사랑과 이해로 뒷받침하여 주신 양가 부모님과 아내, 유은, 승민이에게 이 조그마한 영광을 드립니다.

2005년 6월

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례 ····· ii
국문 요약 ····· iii

제1장 서론 ····· 1

제2장 재료 및 방법 ····· 3
2.1. 실험 대상 ····· 3
2.2. 실험 방법 ····· 3
2.3 면역조직화학염색 ····· 3
2.4 영상분석 및 통계 ····· 4

제3장 결과 ····· 5

제4장 고찰 ····· 9

제5장 결론 ····· 12

참고 문헌 ····· 13
영문 요약 ····· 15

표 차례

표 1. 방광 출구의 부분 폐색 백서에서 방광 조직내의 eNOS 발현변화 ····· 6
표 2. 방광 출구의 부분 폐색 백서에서 방광 조직내의 nNOS 발현변화 ····· 7

그림 차례

그림 1. eNOS 및 nNOS의 방광 조직내의 발현 ····· 8

국 문 요 약

백서에서 방광 출구의 부분폐색 후 방광 조직내의 nitric oxide synthase (NOS)의 발현 변화

Nitric oxide synthase (NOS)는 nitric oxide (NO)의 합성에 관여를 하는 물질로서 constitutive NOS (cNOS)과 inducible NOS (iNOS)으로 나뉘며, cNOS는 혈관에 있는 endothelial NOS (eNOS)와 신경에서 작용하는 neuronal NOS (nNOS)으로 나뉘게 된다.

방광출구의 부분 폐색에 의한 방광조직의 변화에 있어서 NOS의 발현 및 역할에 대해서는 아직 논란이 많다. 이에 저자들은 백서에서 방광 출구의 부분 폐색 후 방광조직에서 eNOS와 nNOS의 발현과 분포를 연구함으로서 방광 출구의 부분 폐색에 있어서 NO의 발현에 대해 알아보고자 하였다.

Specific anitgen free (SPF) Sprague-Dawley 흰쥐 (주령 7, 체중 250-300 gm)를 사용하였으며 실험동물은 대조군 및 방광 출구 부분 폐색군 (12시간, 1일, 2일, 3일, 7일)으로 나누었다(n=5). 각 군에서 방광을 적출하여 eNOS 및 nNOS에 대하여 면역조직화학염색을 시행하였고 레이저 형광 현미경 (Zeiss LSM 5.0, Jena, Germany)를 이용하여 염색강도를 측정하였다.

방광출구의 부분적인 폐색을 유발시킨 백서에서 방광내의 eNOS 및 nNOS의 발현이 증가되었으며 특히 eNOS의 발현이 방광 출구 부분 폐색 3일째에 의의 있게 증가하였다 ($P<0.05$). nNOS의 발현도 증가되는 경향을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다.

이상의 결과로 방광 출구의 부분 폐색으로 인한 방광 조직내 NOS 발현의 변화가 관찰되며 특히 eNOS의 증가가 초기 폐색으로 인한 방광조직의 중요한 변화

이며 이는 조직의 허혈성 손상에 기인하는 것으로 생각된다. NOS 발현의 변화가 방광조직에 미치는 영향을 조사하기 위해서 장시간에 걸친 방광 출구의 부분 폐색에 대한 연구가 추후 필요하다고 생각된다.

핵심되는 말: 방광 출구의 부분 폐색, eNOS, nNOS

백서에서 방광 출구의 부분 폐색 후 방광 조직내의 nitric oxide synthase의 발현 변화

지도 송재만 교수

연세대학교 대학원 의학과

정 현 철

제 1 장. 서 론

방광 출구의 부분 폐색에 의한 방광의 변화는 비뇨기과의 영역에서 많은 관심과 연구가 이루어졌으며 폐색에 의한 과민성 방광의 원인에 대해서는 많은 논란이 있어 왔다. 방광 출구의 부분 폐색에 의한 과민성 방광을 설명하기 위한 가설은 크게 신경인성 원인 (neurogenic theory) 즉 배뇨근의 탈신경화, 구심성 신경의 변화, 신경병적인 방광의 변화에 기인한다는 가설과 근성 원인 (myogenic theory) 배뇨근 자체의 변화에 기인한다는 두 가지의 가설로 나뉘며 근래에 들어서는 신경전달 단백질(neurotransmitter protein)의 불균형에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.[1]

Nitric oxide(NO)는 매우 불안정한 물질이며 L-arginine의 guanidironitrogen이 nitric oxide synthase(NOS)에 의해 변환되면서 생성되며 혈관계, 면역계, 신경계 등에서 다양한 역할을 한다. NOS는 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)로 나뉘며 다시 cNOS는 혈관에 작용을 하는 endothelial NOS(eNOS)와 신경에서 주된 전달 물질로 생각되는 neuronal NOS(nNOS)으로 나뉘게 된다.[2]

방광 및 요도조직에 분포하는 NOS에 대한 연구는 주로 평활근의 이완 특히 요도에 있어서 배뇨시 요도내압의 감소를 유발하는 것에 대해 많은 연구가 진행되어 있으며 음경의 발기에 관여하는 중요한 물질로 알져져 있다.[3,4] 그러나 방광 출구의 부분 폐색에 의한 방광조직내의 변화에 있어서 NOS의 발현 및 역할에 대

해서는 아직 논란이 많다.[5,6] 이에 저자는 방광 출구의 부분 폐색 후 백서에서 방광조직내의 eNOS와 nNOS의 발현 변화와 분포에 대해 알아보고자 한다.

제 2 장. 재료 및 방법

2.1. 실험 대상

실험동물은 전문생산업체(오리엔트,가평,한국)에서 생산된 specific pathogen free(SPF) Sprague-Dawley 성인 흰쥐(주령 7, 체중 250-300 gm)를 사용하였다. 실험동물은 대조군 및 방광 출구의 부분 폐색군(12시간, 1일, 2일, 3일, 7일)으로 나누었다(각 군의 실험동물 수=5).

2.2. 실험방법

대조군은 sodium thiopental (50 mg/kg)을 복강내로 투여하여 마취한 후 개복하여 겉보기 수술을 시행하였으며 방광 출구의 부분 폐색군은 동일한 방법으로 마취를 시행한 후 하복부를 절개하여 백서의 요도와 방광을 노출시킨 후 주위를 조심스럽게 박리하였다. 요도를 박리한 후 요도주위에 외경이 1.0 ㎜인 철사를 대고 4-0 black silk를 이용하여 결찰을 시행하였다. 이 후 철사를 제거한 후 방광을 눌러보아 외 요도구의 요 배출 및 수술 부위의 요 누출 여부를 관찰하였다. 이 때 요도 주위의 요 누출이나 외 요도구로 요 배출이 일어나지 않는 경우에는 실험에서 제외하였다.

2.3. 면역조직화학염색

대조군을 포함해서 백서는 수술 후 12시간, 24시간, 2일, 3일, 7일에 걸쳐서 방광을 적출하였다. 적출된 방광은 4%의 paraformaldehyde (0.1 M, pH 7.4)로 하루 동안 고정을 시키고 20% sucrose (0.05 M, pH 7.4)로 48시간 동안 연속적으로 고정하였다. 생리식염수로 전 처리된 slide에 5 ㎛두께의 냉동 절편을 부착시킨 후 NOS의 면역조직화학 염색을 시행하였다.

조직절편을 탈 파라핀과 함수과정을 거친 후 구연산 완충액 0.01 M (pH 6.0)에 넣고 극초단파오븐에서 5분간 두 번 가열하여 항원성을 증가시켰다. 0.05 M

phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)에서 세척한 후 3% H_2O_2로 내재된 peroxidase의 활성을 억제하고 PBS로 세척하였다. 비 특이적인 항원 항체 결합을 억제하기 위해 조직 절편을 5% goat 혈청(RBI, MA, USA)으로 1시간 동안 37℃에서 적용하였다.

일차 항체는 anti-nNOS mouse monoclonal IgG1 antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA)를 1:50으로 희석하였으며 anti-eNOS rabbit polyclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA)도 1:50으로 희석하여 절편에 적용시킨 후 1시간 동안 37℃에서 적용하였다. 0.05 M PBS로 세척을 한 후 3% H_2O_2를 떨어뜨려 내재된 peroxidase의 활성을 억제하고 PBS로 세척하였다. PBS 용액에서 충분히 세척한 후 anti-mouse IgG FITC (1:200, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA)와 goat anti-rabbit antibody (1:200, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA)를 각각 상온에서 1시간 적용시켰다. 0.1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA)이 함유된 0.02 M PBS로 30분씩 2회 세척한 후 PBS로 1시간 세척하였다. 염색이 끝난 슬라이드는 mounting media (Dako, Carpinteria, CA, USA)를 이용하여 봉입하였다.

2.4. 영상 분석 및 통계처리

염색의 강도는 공초점현미경 및 영상분석기 (Zeiss LSM 5.0, Jena, Germany)를 이용하여 형광의 발현 정도를 평가하였다. 흰색을 0으로, 검은색을 255로 판정하여 염색정도를 gray scale에 따라 점수화하였다. 각 조직 당 적어도 5 field를 관찰하였고 각각의 조직 간의 염색강도는 비모수 검정(Mann-Whitney법)을 이용하여 P값이 0.05 이하인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 통계분석에는 SPSS for Window (Version 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

제 3 장. 결 과

실험군과 대조군의 방광 조직에서 eNOS와 nNOS 발현이 관찰되었다. eNOS는 대조군에 비해 시간이 경과하면서 증가하여 방광 출구의 부분 폐색 후 3일째에 최고치를 나타냈고, 이는 대조군과 비교하여 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었다. 이후 eNOS의 발현 수치는 감소하여 폐색 후 7일째는 대조군과 차이를 나타내지 않았다 (표 1). nNOS는 시간이 경과하면서 지속적인 증가소견을 보였지만 대조군과 비교하여 통계학적인 의의는 관찰할 수 없었다 (표 2).

eNOS 및 nNOS의 방광조직내의 발현은 주로 방광조직의 점막층과 근육층사이 조직에서 관찰되었으며 eNOS는 혈관주위에 침착되는 소견을 보였다 (그림 1).

표 1. 방광 출구의 부분 폐색 백서에서 방광 조직내의 eNOS 발현 변화

	eNOS의 Gray scale	
	대조군	실험군
12시간	66.40 ± 2.82	45.80 ± 2.35
1일	64.32 ± 1.44	67.60 ± 2.35
2일	54.36 ± 1.65	69.56 ± 5.88
3일	55.08 ± 2.36	82.44 ± 4.95*
7일	55.87 ± 2.07	65.67 ± 5.46

* : P value <0.05

표 2. 방광 출구의 부분 폐색 백서에서 방광 조직내의 nNOS 발현변화

	nNOS의 Gray scale	
	대조군	실험군
12시간	37.45 ± 1.21	35.10 ± 0.91
1일	35.09 ± 1.84	37.60 ± 1.96
2일	35.56 ± 2.25	45.38 ± 3.45
3일	36.40 ± 1.24	43.30 ± 2.45
7일	37.32 ± 2.31	43.90 ± 1.07

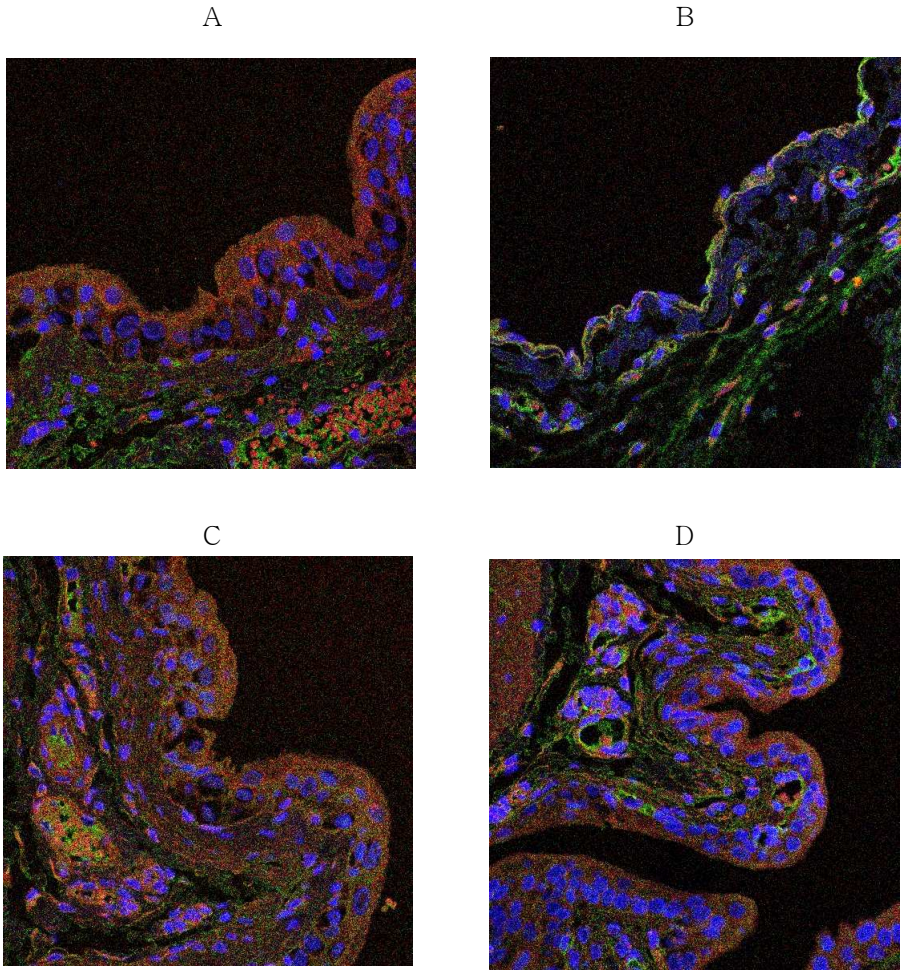

그림 1. eNOS(red, Texas Red goat anti-rabbit antibody, 1:200)
및 nNOS(green, anti-mouse Ig G FITC, 1:200)의 발현
(× 400; A, 대조군; B, 폐색 후 12시간; C, 3일; D, 7일)

제 4 장. 고 찰

Nitric oxide(NO)는 endothelial derive relaxation factor의 일종으로 1980년 Furchgott와 Zawadzki에[7] 의해 처음 밝혀졌다. 생체 내에서 세 가지의 유형으로 존재하는 것으로 알려져 있으며 반감기가 20분 정도로 매우 짧은 물질로 L-arginine의 guanidiro-nitrogen이 nitric oxide synthase(NOS)에 의해 변환되면서 생성된다. 유형 I (nNOS)는 주로 뇌, 척수, 말초 신경계 등에 존재하며 신경세포의 nonadrenergic noncholinergic (NANC) 신경계의 신경전달 물질로 평활근의 이완에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 유형 III (eNOS)는 혈관의 내피세포에 주로 존재하며 혈관의 평활근의 이완, 혈관의 확장, 혈소판과 백혈구의 응집을 억제하는 것으로 알려져 있다. 유형 II (iNOS)는 활성화된 대식세포 등에서 분비가 되며 염증반응이나 스트레스 상황에서 분비가 촉진되는 것으로 알려져 있다.[8] 각각의 NOS를 지정하는 염색체는 eNOS는 염색체 7번에 위치하며 nNOS는 염색체 12번에 iNOS는 염색체 17번에 있다.[9] eNOS는 세포막과 연관되어 작용을 하며 nNOS와 iNOS는 세포내에서 작용을 한다.

NO의 역할에 대해서는 음경의 발기나 근위요도에서의 역할에 대해서는 많은 연구가 이루어졌으나 방광에서의 역할에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다. Huang 등의[10] 보고에 의하면 정상 방광에서 국소혈관의 긴장을 유지하거나 근육의 이완, 상피의 성장의 조절, 세포외 단백(extracellular matrix protein)의 합성 분비의 조절에 관여하는 것으로 생각되어진다. 위(stomach)의 경우 NO는 뮤신(mucin)의 분비를 자극함으로서 위 점막 세포를 보호하는 것으로 보고 되고 있으며 이와 비슷한 기전으로 방광의 이행상피에서 당단백(glycoprotein)을 분비함으로서 요에 의한 세포의 손상을 억제하는 것으로 생각되어진다.[11,12] 또한 동물실험 모델에서 만성적인 신(kidney) 폐색군에서 iNOS의 증가와 함께 eNOS, nNOS의 증가를 볼 수 있는데 이로 인해 근육층의 혈관의 확장과 함께 섬유화의 억제 효과가 나타나는 것으로 보고 되고 있으며 방광에 있어서는 방광 기저층의 신경을 자극하여 cGMP의 합성을 증가하여 염증반응을 유발하는 것으로 알려져

있다.[13]

방광 출구의 부분 폐색으로 인한 방광의 불안정성과 보상의 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나 동물실험모델에 의하면 방광의 허혈성 손상이 한 원인으로 생각되어진다.[14] 즉 쥐에서 NO의 전구물질인 L-arginine을 투여하면 방광의 혈류의 증가와 함께 방광의 불안정성의 개선을 보이며 iNOS의 억제제를 투여하면 방광의 크기의 증가와 함께 불수의적인 방광의 수축을 억제할 수 있는 것으로 보고하고 있다. 방광에서 nNOS의 경우 방광의 구심성 섬유에서 증가를 관찰할 수 있는데 방광폐색의 경우 폐색 후 nNOS의 감소가 관찰되었다.[15] 본 연구에서도 방광 조직내의 점막하층의 eNOS의 증가는 뚜렷이 관찰되었지만 nNOS의 증가는 대조군과 비교하여 차이가 없었으며 부분 폐색 후 3일째 eNOS의 증가가 정점을 이루고 이후 감소되는 소견을 보였다. 이는 방광 폐색의 초기에 있어서 혈류의 감소에 의한 허혈성 손상으로 인해 eNOS의 증가가 나타나고 이후 방광의 보상 기전이 나타나면서 허혈성 손상이 안정화를 이루는 것으로 생각된다. 따라서 초기의 반응에는 nNOS 등의 신경학적인 반응은 미미한 것으로 생각되어진다.

방광 조직에 있어서 NOS의 분포를 보면 차이를 나타내는 것으로 보고가 되고 있다. 토끼를 이용한 실험군의 경우 방광의 점막 층에서 NOS의 활성이 뚜렷하며[16] 사람의 경우에는 방광의 근육층에서 eNOS의 발현이 증가하고 nNOS는 점막하층과 근육층사이의 신경에서만 발현하는 것을 볼 수 있었다.[17] 본 실험에 있어서 NOS의 발현 부위를 근육층 염색을 시행하지 않아 정확한 구분을 할 수 없지만 주로 점막층과 근육층사이에서 eNOS와 nNOS의 발현의 증가를 관찰할 수 있었다.

최근 보고에 의하면 방광에서 eNOS 및 nNOS의 증가는 세포고사와의 연관성을 가지는 것으로 보고가 되고 있다. 즉 eNOS의 증가는 방광의 혈류의 증가가 일어나고 반면에 nNOS의 증가는 방광 상피내의 cGMP의 증가를 발생시켜 세포의 고사를 용이하게 한다. 이러한 요인으로 인해 방광의 이행상피의 과증식을 억제하는 기전이 발생하고 이러한 과증식의 억제로 인해 폐쇄성자극에 의한 방광의 유지기능을 설명하고 있다.[18] 본 연구는 방광 출구의 부분 폐색에 대한 방광의 초기 변화에 대한 연구이며 장기간의 폐색을 유발시킨 백서에서 방광의 변화에 대

한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

요도의 폐색으로 인한 과민성 방광에는 기존의 신경전달물질인 아세틸콜린 등에 관한 연구는 활발히 진행이 되어왔지만 NO에 대한 연구는 아직 미흡한 점이 많다. 특히 방광 출구의 폐색에 있어서 만성적인 폐색의 연구에 중심이 있고 초기의 방광에서의 NO의 변화에 대해서는 아직 연구가 미미한 실정이다. 이후 이 연구를 중심으로 보다 많은 연구가 진행됨으로서 방광에 있어서 NO의 역할에 대해 보다 명확한 규명이 될 것으로 생각된다.

제 5 장. 결 론

백서에서 방광 출구의 부분 폐색으로 인해서 방광조직내의 NOS의 양이 변화하며 특히 eNOS의 증가가 폐색 초기의 방광 조직내에서 관찰된다. 이는 허혈성 손상으로 인한 eNOS발현이 증가로 생각된다. 그러나 방광 출구의 부분 폐색으로 인해서 방광내의 nNOS는 큰 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 이후 장기간의 방광 출구의 부분 폐색 유발된 방광 조직내에서 NOS의 변화에 대해 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Abrams. P. 2003 Nov. Describing bladder storage function: Overactive bladder syndrome and Detrusor overactivity. Urology, 62(5 Suppl 2):28-37; discussion 40-2.
2. Mat H. Ho, Narender N. Bhatia, Omid Khorram. 2004. Physiologic role of nitric oxide synthase in female lower urinary tract. Curr Opin Obstet Gynecol. 16:423-29
3. Bennet BC, Kurse MN, Roppolo, et al.1995. Neural control of urethral outlet activity in vivo: role of nitric oxide. J Urol, 153:2004-9
4. Hallen K, Gustafsson LE, Wiklund NP. 2005. Nerve induced release of nitric oxide from the rabbit corpus carvenosum in modulated by cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. Neuroscience, 133(1):169-74
5. Lemack GE, Burkhard G, Zimmern PE. 1999. Physiologic sequelae of partial infravesical obstruction in the mouse: role of inducible nitric oxide synthase. J Urol, 161:1015-22
6. Persson K, Poljakovic M, Johanson K et al. 1999. Morphological and biochemical investigation of nitric oxide synthase and related enzymes in the rats and pig urothelium. J Histochem cytochemistry, 47:739-41
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. 1980. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acethycholine. Nature, 288:373-6
8. Forstermann U, Pollock JS, Tracy WR, et al. 1994. Isoforms of nitric oxide synthase; purification and regulation. Methods Enzy Mol, 233:258-64
9. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al. 1994. Nitric oxide synthase isoenzymes: characterization, purification, molecular cloning and functions. Hypertension, 23:112-131

10. Huang A, Palmer LS, Hom D et al. 2000. The role of nitric oxide in obstructive nephropathy. J Urol, 163:1276-81
11. Whittle B. 1993. Nitric oxide in vascular, intestinal and neuronal tissue: interaction in the gut. J Auton Nerv Syst, 43:53-5
12. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. 1991. Nitric oxide. physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev, 43:109-42
13. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR et al. 1996. Distribution of nitric oxide synthase immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. Neurosci, 71:337-9
14. Saito M, Miyagawa I. 2002. N-nitro-L-arginine methylester, a nitric oxide synthase inhibitor, diminishes apotosis induced by ischemia -reperfusion in the rat bladder. Neurourol Urodyn, 21:566-71
15. Theobald RJ Jr. 2003. Differing effect of N-monomethyl L-arginine and 7-nitroindazole on detrusor activity. Neurourol Urodyn, 22:62-9
16. Musuda H, Okuno T, Suzuki M, et al. 2002. Different distribution of nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase activities in the detrusor and proximal urethra of the rabbit. J Urol, 168:2286-90
17. Fathian-Sabet B, Bloch W, Klotz T et al. 2001. Localization of constitutive nitric oxide synthase isoforms and the nitric oxide target enzyme soluble guanylyl cyclase in the human bladder. J Urol, 165:1724-9
18. Nitsch D, Ghilardi, Muhl H et al. 1997. Apoptosis and expression of inducible nitric oxide synthase are mutually exclusive in renal mesangial cells. Am J Pathol, 150:889-90

ABSTRACT

Expression of Nitric Oxide Synthase(NOS) in the Rat Bladder Subjected to Partial Bladder Outlet Obstruction

Chung, Hyun chul
Dept. of medicine
The Graduate School
Yonsei University

Nitric oxide synthase (NOS) is an important enzyme in production of Nitric oxide (NO). NOS is divided into the constitutive NOS (cNOS) and inducible NOS (iNOS). cNOS is divided into endothelial type (eNOS) and neuronal type (nNOS). eNOS exerts its affects on the blood vessel and nNOS on the nerve fiber. In the present study we evaluated the expression of eNOS and nNOS in the partial bladder outlet obstruction, since we presupposed that NO may be responsible for the prolonged micturition problem after partial outlet obstruction of the rat bladder.

Specific pathogen free Sprague-Dawley rats weighing 250~300gm were used. Individual bladder was obtained from the sham-operated control rats (n=5), and from rats at 12, 48, 3 and 7 days after a partial urethral obstruction (n=25). eNOS and nNOS were detected by immunohistochemical staining, and were analyzed with confocal microscopy and an image analyzer.

Both eNOS and nNOS expression were detected in the control rats and in the group with the partial bladder outlet obstruction. The expression of eNOS showed a sharp increase at 3 days after obstruction and returned to normal at 7 days. The expression of nNOS in the group with partial bladder outlet obstruction was not statically different from that of the control group.

This study showed that eNOS expression increases in the rat bladder after partial bladder outlet obstruction and these results suggest the idea that the overproduction of NO may be induced by ischemic injury in a partial bladder outlet obstruction.

Key wards: Partial bladder outlet obstruction, eNOS, nNOS