

Баженов И.В.^{1,2}, Филиппова Е.С.^{1,2}, Базарный В.В.^{1,2},
Сазонов С.В.¹, Волкова Л.И.^{1,2}, Зайцева Л.Н.^{1,2}

Диагностическая значимость нейротрофинов как маркеров гиперактивности детрузора у больных рассеянным склерозом

1 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Екатеринбург; 2 - ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

Bazhenov I.V., Philippova E.S., Bazarny V.V., Sazonov S.V., Volkova L.I., Zaiceva L.N.

Diagnostic value of neurotrophins as detrusor over activity markers in multiple sclerosis patients

Резюме

Оценена диагностическая эффективность определения фактора роста нервов (NGF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови и моче больных рассеянным склерозом (РС) в качестве потенциальных биологических маркеров гиперактивности детрузора. В исследование вошли 40 пациентов, которым выполнялась комплексная диагностика симптомов нижних мочевыводящих путей, включая уродинамическое и эндоскопическое исследование мочевого пузыря с биопсией слизистой. Биоптаты исследовали гистологическим и иммуногистохимическим методами с использованием мышиных моноклональных антител к фактору роста нервов. По данным ROC анализа полученных результатов уровень NGF в крови пациентов с рассеянным склерозом является клинически значимым маркером наличия или отсутствия гиперактивности детрузора (чувствительность – 57%, специфичность – 93%, $p=0,002$). Совместный анализ сывороточных NGF и BDNF позволяет повысить чувствительность теста до 90%.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, нейротрофины, фактор роста нервов, нейротрофический фактор головного мозга, маркеры гиперактивности детрузора, рассеянный склероз

Summary

The diagnostic value of nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as potential biomarkers of detrusor over activity was estimated in patients with multiple sclerosis. Forty patients were investigated and had complex diagnostics of low urinary tract symptoms with urodynamic and endoscopic studies including urothelial biopsy. Histological and immune-histochemical investigation of biotates with NGFR mouse derived monoclonal antibodies was performed. Due to ROC-analysis of the results, a serum level of NGF in multiple sclerosis patients is a clinical effective marker of detrusor over activity (sensitivity – 57%, specificity – 93%, $p=0,002$). United analysis of serum NGF and BDNF can raise a sensitivity up to 90%.

Key words: neurogenic bladder, neurotrophins, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, detrusor over activity markers, multiple sclerosis

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, характеризующееся многоочаговостью поражения белого и серого вещества нервной системы, что приводит к разнообразным клиническим проявлениям. Одно из них – дисфункция нижних мочевых путей – встречается по данным разных авторов у 50-96% больных РС [3, 4]. Наиболее распространенными симптомами являются: учащенное мочеиспускание (32-99%), наличие императивных позывов (32-85%) и ургентное недержание мочи (19-80%) [3,4,5]. Реже встречаются затрудненное мочеиспускание и хроническая задержка мочи (2-20%) [4,5].

Традиционно для диагностики нарушений мочеиспускания у неврологических больных используется комплексное уродинамическое исследование (КУДИ). Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов пациентам с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей уродинамическое исследование должно выполняться 1 раз в два года при отсутствии гиперактивности детрузора и 1 раз в год при наличии гиперактивности или сниженной комплаэнтности мочевого пузыря. Учитывая инвазивность, а также малую доступность комплексного уродинамического исследования в рутинной клинической практике, поиск биологических маркеров нейрогенного мочевого пузыря является акту-

альной задачей. Возможно, новые биомаркеры позволят судить о тяжести состояния, прогнозировать течение заболевания и правильно подбирать оптимальную схему лечения.

Цель исследования - оценить диагностическую значимость количественного определения потенциальных биологических маркеров гиперактивности детрузора в крови и моче пациентов, используя комплексный подход к диагностике нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом и ROC-анализ при статистической обработке результатов.

Материалы и методы

Обследованы 20 больных рассеянным склерозом (16 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 28 до 60 лет ($43,35 \pm 9,21$), предъявлявших жалобы на проблемы с мочеиспусканием. Контрольную группу составили 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин) в возрасте 20-72 лет ($38,35 \pm 17,19$), находящихся в клинике урологии СОКБ№1 по поводу заболеваний, не сопровождавшихся гиперактивностью детрузора мочевого пузыря или детрузорно-сфинктерной диссинергией (кисты почек, мочекаменная болезнь, хронический цистит и др.)

Критериями исключения из исследования для пациентов с рассеянным склерозом были: тяжесть основного заболевания, затрудняющая проведение комплексного уродинамического исследования и цистоскопии, отказ пациента от выполнения инвазивных вмешательств, наличие гиперплазии предстательной железы или стриктуры уретры у мужчин. В контрольную группу не вошли пациенты с признаками инфравезикальной обструкции, лейкоцитурией и клиническими симптомами воспаления нижних мочевых путей.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на проведение диагностических манипуляций, забор крови и мочи для исследования. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ СО СОКБ№1 (протокол заседания №106 от 03.03.2014 г).

Пациентам основной и контрольной групп предлагалось заполнить анкеты-опросники (опросник гиперактивности мочевого пузыря, опросник качества жизни SF-36), в течение 3-х суток вести дневник мочеиспускания. Всем пациентам выполнялось лабораторное обследование, УЗ исследование мочевых путей с определением объема остаточной мочи, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), уретроцистоскопия с щипковой биопсией мочевого пузыря.

Проводились общеклинические анализы крови и мочи, а также количественное определение в крови и моче методом иммуноферментного анализа фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) и нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF).

КУДИ осуществлялось с использованием уродинамической системы Triton (Laborie medical technologies) в соответствии с требованиями Международного общества по удержанию мочи [6] и включало в себя ретроградную водную цистометрию медленного наполнения (25 мл/

мин.) в положении сидя, исследование «давление – поток», профилометрию уретры, электромиографию мышц тазового дна.

Биоптаты слизистой мочевого пузыря заливали в парафин и исследовали ступенчатыми срезами с окраской гематоксилином-эозином. Помимо гистологического, выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование препаратов на наличие экспрессии рецепторов к фактору роста нервов (NGFR).

ИГХ исследование выполняли на автоматическом иммуноштейнере «VentanaBenchMarkGX» с использованием мышиных моноклональных антител к NGFR (клон MRQ-21, CellMarque, США), а также системы визуализации VentanaUltraViewUniversalDABDetectionKit (США). Время инкубации с антителами, при использовании смягченного режима демаскировки антигена, составило 16 минут при 37°C. После окончания программы окрашивания дегидратированные препараты заключались под покровные стекла и исследовались на микроскопе «ZeissImagerM» (Германия). Положительным контролем окрашивания NGFR являлись миеоциты эпителиальных клеток протоков молочной железы, отрицательным – отсутствие экспрессии NGFR на других структурах. Внутри гистологического среза стенки мочевого пузыря внутренним положительным контролем NGFR являлись нервные волокна в собственной пластинке слизистой оболочки. Оценка уровня экспрессии иммуногистохимического окрашивания проводилась с использованием балльной системы. При этом отсутствие экспрессии оценивалось как 0 баллов, слабая экспрессия – 1 балл, умеренная экспрессия – 2 балла, сильная экспрессия – 3 балла. Экспрессию NGFR оценивали отдельно в структурах собственной пластинки слизистой мочевого пузыря, базальных и супрабазальных слоях, а также в поверхностных слоях уротелия.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS 14.0 for Windows. Диагностическая значимость лабораторных тестов определялась по данным ROC-анализа. Для определения эффективности теста использовали показатель AUC (Area Under Curve) [7].

Результаты и обсуждение

Из 20 больных РС 17 (85%) предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание и наличие императивных позывов на мочеиспускание, сопровождающихся у 15 (75%) ургентным недержанием мочи. Данные анализа дневников мочеиспускания пациентов с рассеянным склерозом приведены в таблице 1.

Пациенты с рассеянным склерозом имели достоверно большую частоту дневных и ночных мочеиспусканий и меньший объем мочи за одно мочеиспускание. У всех больных РС, имевших симптомы ургентности, наличие гиперактивности детрузора было подтверждено в ходе комплексного уродинамического исследования. Результаты КУДИ представлены в таблице 2.

Функциональная емкость мочевого пузыря у пациентов с рассеянным склерозом была снижена до 233 ± 30 мл. При этом спонтанное непроизвольное сокращение

Таблица 1. Результаты анализа дневников мочеиспускания пациентов основной и контрольной групп.

Параметр	Пациенты с РС	Контрольная группа
Минимальный объем мочи за мочеиспускание, мл	73,68±37,15*	125±27,39
Максимальный объем мочи за мочеиспускание, мл	270,52±97,03*	491±115,66
Средний объем мочи за мочеиспускание, мл	157,37±55,26*	308,33±50,7
Среднее количество мочеиспусканий за день	11,53±5,6*	6,7±0,81
Среднее количество мочеиспусканий за ночь	2,00±1,61*	0,17±0,41

Данные представлены в виде: mean±S.D., p<0,05

Таблица 2. Данные комплексного уродинамического исследования пациентов с рассеянным склерозом.

Параметр	Min	Max	Mean	St. Error
Первый позыв на мочеиспускание (мл)	15	250	86,21	14,66
Нормальный позыв на мочеиспускание (мл)	40	340	124,60	16,61
Сильный позыв на мочеиспускание (мл)	60	500	178,25	26,99
Максимальная цистометрическая емкость (мл)	70	500	232,89	30,37
Объем мочевого пузыря при первом эпизоде гиперактивности (мл)	20	500	117,52	27,94
Давление детрузора при гиперактивности (см H ₂ O)	3	28	9,94	1,78
Максимальное давление детрузора в фазу опорожнения (см H ₂ O)	2	42	12,26	2,24
Давление детрузора при максимальном потоке мочи (см H ₂ O)	2	39	10,22	2,37
Максимальная скорость потока мочи (мл/с)	3	30	13,89	1,72

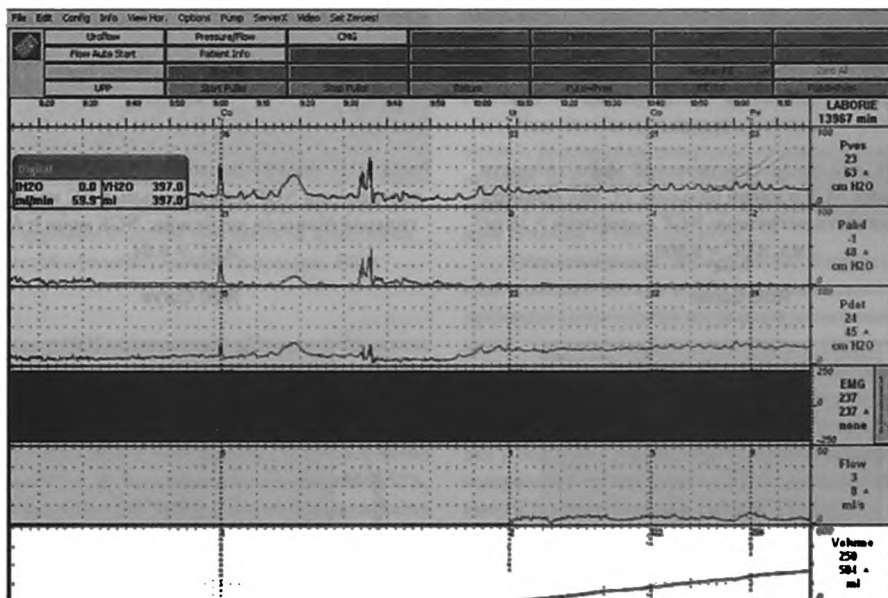


Рис.1. Цистометрия наполнения у пациентки с рассеянным склерозом (женщина, 42 года): на графике эпизод гиперактивности детрузора с ургентным недержанием мочи.

мочевого пузыря у некоторых пациентов начиналось уже при наполнении мочевого пузыря до 20 мл. Средний объем мочевого пузыря при возникновении эпизода гиперактивности составлял 117±28 мл. В 88% случаев эпизоды гиперактивности приводили к ургентному недержанию мочи (рис.1).

Количественная оценка содержания в крови и моче пациентов нейротрофинов показала, что уровень фактора роста нервов в моче и крови пациентов с РС выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

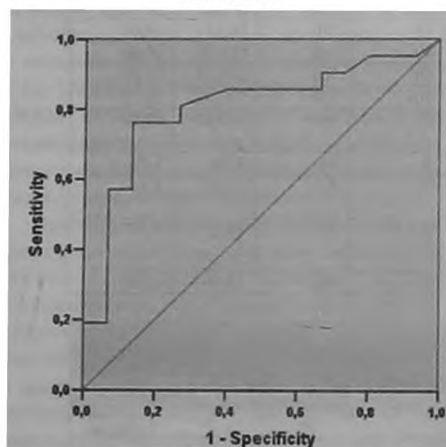
По данным ROC-анализа чувствительность определения NGF в крови в качестве маркера гиперактивности

Таблица 3. Потенциальные биомаркеры нейрогенного мочевого пузыря в моче и крови пациентов основной и контрольной групп

Группа	PC (моль/л)	Контроль (моль/л)
NGF, моча	21.0±6.7	8.9±1.8
NGF, кровь	79.3±22.0	26.8±9.5
BDNF, моча	37.0±11.5	41.4±9.3
BDNF, кровь	11383.3±1085.4	8495.4±768.9
VEGF, моча	45.5±6.8	35.6±4.1
VEGF, кровь	1.2±0.5	1.2±0.4
GCSF, моча	33.03±13.45	19.2±10.0
GCSF, кровь	10.64±5.9	9.8±6.02

NGF-фактор роста нервов, BDNF-нейротрофический фактор головного мозга, VEGF- васкулоэндотелиальный фактор роста, GCSF-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

ROC Curve



ROC Curve

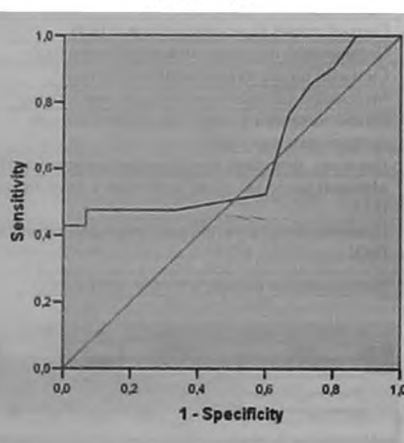
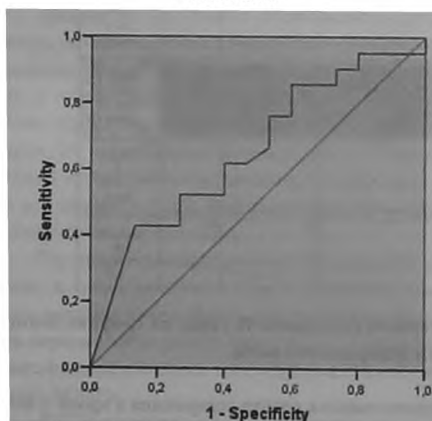


Рис.2. ROC анализ диагностической эффективности определения NGF в крови больных PC как маркера гиперактивности детрузора: NGF сыворотки ≥ 26 пг/мл, AUC = 0,806.

Рис.3. ROC анализ диагностической эффективности определения NGF в моче больных PC как маркера гиперактивности детрузора: NGF мочи ≥ 6 пг/мл, AUC = 0,64.

ROC Curve



ROC Curve

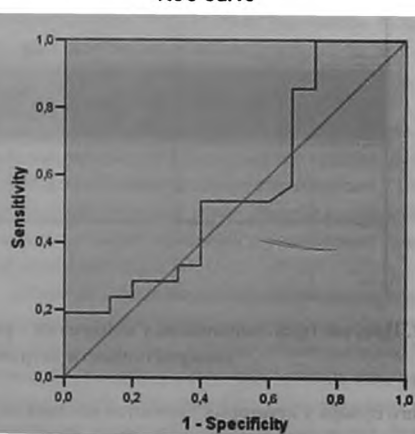


Рис.4. ROC анализ диагностической эффективности определения BDNF в моче больных PC как маркера гиперактивности детрузора: BDNF мочи < 80 пг/мл, AUC = 0,65.

Рис.5. ROC анализ диагностической эффективности определения BDNF в крови больных PC как маркера гиперактивности детрузора: BDNF сыворотки ≥ 7200 пг/мл, AUC = 0,56.

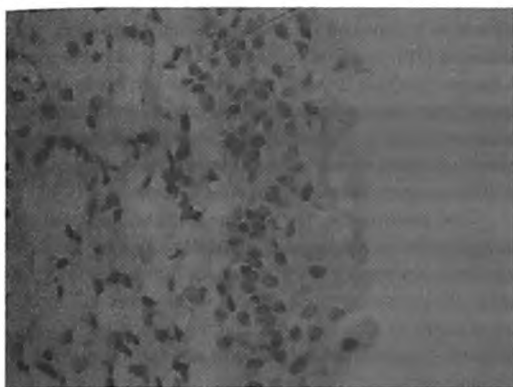


Рис. 6. Отсутствие экспрессии рецепторов к фактору роста нервов в базальных слоях уротелия пациентки контрольной группы (микрофотография ИГХ препарата). 400 х

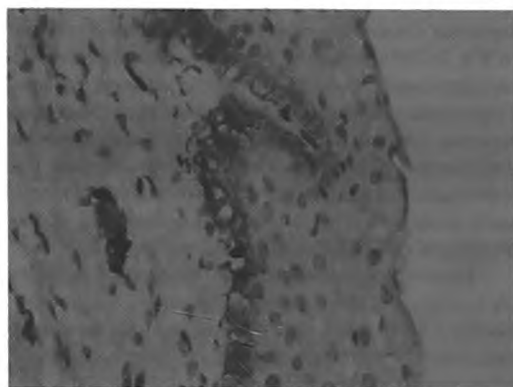


Рис. 7. Наличие экспрессии рецепторов к фактору роста нервов в базальных слоях уротелия пациента с рассеянным склерозом (микрофотография ИГХ препарата). 400 х

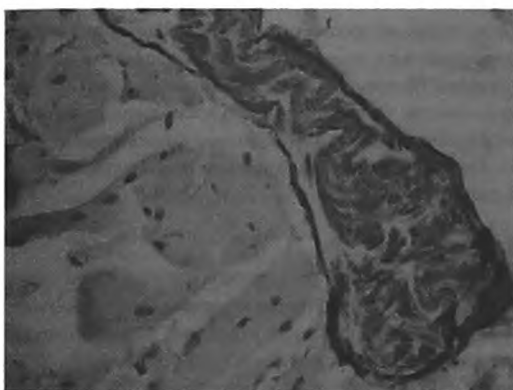


Рис. 8. Экспрессия рецепторов к фактору роста нервов в нервном волокне собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря. 400 х

детрузора (для NGF сыворотки ≥ 26 пг/мл) составила 57%, специфичность – 93% (рис.2). Качество теста по экспертной шкале для значений AUC «очень хорошее» (AUC=0,806).

Определение NGF в моче больных оказалось менее эффективным (рис.3). Чувствительность равнялась 52%, специфичность 40% (для NGF ≥ 6 пг/мл). Качество теста по экспертной шкале для значений AUC «среднее» (AUC = 0,64).

Высокую чувствительность (86%) в диагностике гиперактивности детрузора продемонстрировало определение нейротрофического фактора головного мозга в моче пациентов (BDNF мочи < 80 пг/мл). Чем ниже уровень BDNF, тем больше вероятность наличия гиперактивности. Качество теста по экспертной шкале для значений AUC «среднее», AUC = 0,65 (рис.4). Менее эффективным оказалось определение BDNF в сыворотке крови (рис.5): качество теста «неудовлетворительное», AUC=0,56. Для BDNF сыворотки ≥ 7200 пг/мл чувствительность достигает 90%, но специфичность составляет всего 26%.

Эндоскопическая картина мочевого пузыря у пациентов с рассеянным склерозом не имела существенных отличий от контрольной группы, за исключением пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией и большим объемом остаточной мочи.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря в 90% случаев показало наличие признаков хронического воспаления минимальной активности.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов слизистой мочевого пузыря уровень экспрессии рецепторов к фактору роста нервов во всех слоях уротелия у больных с рассеянным склерозом был выше, чем в контрольной группе (рис. 6 - 8). Результаты анализа данных ИГХ представлены в таблице 4.

Роль нейротрофинов в качестве потенциальных биомаркеров гиперактивного мочевого пузыря активно

Таблица 4. Уровень экспрессии рецепторов к фактору роста нервов (NGFR) в слизистой оболочке мочевого пузыря

Уровень экспрессии NGFR	Поверхностные слои уротелия	Базальные и супрабазальные слои уротелия	Собственная пластинка слизистой
Контрольная группа	0±0	0,44±0,24	1,78±0,15
Пациенты с рассеянным склерозом	0,17±0,09	1,24±0,26	2,23±0,11

В каждом случае отсутствие экспрессии оценивалось как 0 баллов, слабая экспрессия – 1 балл, умеренная экспрессия – 2 балла, сильная экспрессия – 3 балла.

изучается в последние годы [8,9]. Повышенный уровень NGF и BDNF отмечается в моче и крови пациентов с гиперактивным мочевым пузырем и имеет тенденцию к снижению на фоне лечения антимускариновыми препаратами или ботулотоксином [9, 10]. В исследовании Giannantoni A и соавт. было показано, что инъекции ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря уменьшают уровень NGF в тканях и усиливают экспрессию рецепторов к NGF [11].

Имеются и противоположные результаты. Так Birder LA и соавт., исследовав концентрацию NGF непосредственно в биоптатах слизистой мочевого пузыря у женщин с гиперактивностью детрузора и без нее, не нашли существенных различий [12].

Нам не встретилось работ, посвященных исследованию нейротрофинов в качестве маркеров нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с РС.

Рассеянный склероз - хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, в основе которого лежат сложные иммунопатологические механизмы, приводящие к нейродегенеративному повреждению с гибелью аксонов. Параллельно с демиелинизацией при РС наблюдаются и процессы регенерации, в частности, восстановление миелина. Предполагается, что макрофагами, микроглией, или другими клетками синтезируются нейротрофины, влияющие на процесс пролиферации и дифференцировки олигодендроцитов и, следовательно, процесс ремиелинизации [13]. Наиболее изученным из семейства нейротрофинов является фактор роста нервов. NGF влияет на рост аксонов и поддержание синаптических связей в нейронах головного и спинного мозга, клеток спинальных ганглиев и постганглионарных вегетативных нейронов. Кроме того, фактор роста нервов может быть вовлечен в нейромимунные взаимодействия и внутритканевое воспаление [14].

В литературе имеются лишь единичные сообщения об изучении уровня сывороточного NGF при РС. Исследователями показано как значительное повышение содержания NGF в спинномозговой жидкости больных РС при обострении заболевания в сравнении с заметным снижением при ремиссии [15], так и его отсутствие [16]. Продемонстрировано образование аутоантител к фактору роста нервов у пациентов с РС [17].

Повышенный уровень нейротрофинов в сыворотке крови и моче пациентов с РС может быть обусловлен системным патологическим процессом, протекающим в нервной системе. Однако наличие большого числа рецепторов к NGF в слизистой мочевого пузыря указывает на вовлеченность нейротрофинов в патогенез симптомов нижних мочевых путей при РС.

Рецептор фактора роста нервов или рецептор p75 (P75NTR) является низкоаффинным рецептором нейротрофинов (NGF, BDNF, NT3, NT4), а также играет важную роль в регулировке активности других нейротрофинных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC). Рецепторы под воздействием нейротрофинов способствуют пролиферации, дифференциации и выживанию клетки. В присутствии NGF этот рецептор способен как запускать программи-

рованную клеточную гибель, так и защищать клетки от апоптоза [18]. Высокий уровень экспрессии рецепторов к фактору роста нервов, обнаруженный в уретелии пациентов с рассеянным склерозом, может обеспечивать реализацию таких тканевых эффектов NGF как модуляция ответа уретелии на воспаление, регуляция пролиферации и NGF-опосредованная индукция апоптоза.

При анализе данных не было выявлено корреляции между уровнем нейротрофинов и выраженностью симптомов со стороны нижних мочевых путей, в том числе, наличием ургентного недержания мочи. Уровень биомаркеров также не коррелировал с цистометрическими параметрами - минимальным объемом мочевого пузыря, при котором возникает гиперактивность детрузора, и давлением детрузора в момент непроизвольного сокращения.

Выявленное в ходе исследования повышение уровня нейротрофинов в крови и моче, а также выраженная экспрессия рецепторов к NGF в уретелии пациентов с рассеянным склерозом и симптомами нижних мочевых путей указывают не только на процессы де- и ремиелинизации в стенке мочевого пузыря, но и на наличие воспалительной реакции слизистой. Присутствие воспалительных изменений в слизистой оболочке было подтверждено в ходе гистологического исследования биоптатов. Выявленные закономерности приближают нас к пониманию патогенеза нейрогенного мочевого пузыря.

Выводы

Уровень фактора роста нервов (NGF) в крови пациентов с рассеянным склерозом является клинически значимым маркером наличия или отсутствия гиперактивности детрузора (чувствительность – 57%, специфичность – 93%, $p=0,002$). Совместный анализ сывороточных NGF и BDNF позволяет повысить чувствительность теста до 90%.

Биологические маркеры нейрогенного мочевого пузыря, такие как фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга, имеют хорошие предпосылки для применения в нейроурологической практике. Но изменение уровня нейротрофинов в сыворотке крови может быть связано и с другими заболеваниями или состояниями, что требует дальнейшего изучения. ■

Баженев И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, зав. 3 урологическим отделением ГБУЗ СО СОКБ№1; Филиппова Е.С. – к.м.н., врач-уролог 3 урологического отделения ГБУЗ СО СОКБ№1; Базарный В.В. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; Сазонов С.В. – д.м.н., профессор, зав. Кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; Волкова Л.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; Зайцева Л.Н. – к.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патоморфологии ГБУЗ СО СОКБ№1. Автор, ответственный за переписку - Филиппова Екатерина Сергеевна, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д.185, тел. 89126380286, e-mail: filippova.cat@yandex.ru

Литература:

1. Гусев, Е.И., Завалишин, И.А., Бойко, А.Н. Рассеянный склероз: Клиническое руководство / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. - М.: Реал Тайм, 2011. — 528 с.
2. Шмитд, Т.Е., Яхно, Н.Н. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмитд, Н.Н. Яхно - М.: Медпресс, 2010. - 267 с.
3. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение / Е.Б. Мазо, И.А. Завалишин, Г.Г. Кривобородов, П.Г. Шварц // Неврологический журнал. — 2002. — № 4. — С. 4-7.
4. Corcos, J. A urological challenge: Voiding dysfunction in multiple sclerosis / J. Corcos // *Can Urol Assoc J.* - 2013. - Vol. 7, No. 9-10. - P.181-182.
5. Adli Oel Y., Corcos J. Botulinum neurotoxin-A treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis / Adli Oel Y., J. Corcos // *Can Urol Assoc J.* - 2014. - Vol. 8, No. 1-2. - P.61-67
6. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies / W. Schäfer, P. Abrams, L. Liao, A. Mattiasson, F. Pesce, A. Spangberg, A.M. Sterling, N.R. Zinner, P. van Kerrebroeck; International Continence Society // *Neurourol Urodyn.* - 2002. - Vol 21, No 3. - P. 261-74.
7. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / А.Н. Герасимов. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 480 с.
8. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? / J.H. Seth, A. Sahai, M.S. Khan, van der Aa F, de Ridder D, J.N. Panicker, P. Dasgupta, C.J. Fowler // *BJU Int.* - 2013. - Vol. 111, No 3. - P. 372-380.
9. What is the role for biomarkers for lower urinary tract disorders? ICI-RS 2013 / C.H. Fry, A. Sahai, B. Vahabi, A.J. Kanai, L.A. Birder // *Neurourol Urodyn.* - 2014. - Vol. 33, No 5. P:602-605.
10. Liu, H.T Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders / H.T. Liu, C.Y. Chen, H.C. Kuo // *J Formos Med Assoc.* - 2010. - Vol. 109, No. 12. - P. 862-878.
11. Onabotulinumtoxin-A intradetrusorial injections modulate bladder expression of NGF, TrkA, p75 and TRPV1 in patients with detrusor overactivity / A. Giannantoni, A. Conte, V. Farfariello, S. Proietti, A. Vianello, V. Nardicchi, G. Santoni, C. Amantini // *Pharmacol Res.* - 2013. - Vol. 68, No. 1. - P. 118-124.
12. Role of urothelial nerve growth factor in human bladder function / L.A. Birder, A. Wolf-Johnston, D. Griffiths, N.M. Resnick // *Neurourol Urodyn.* - 2007. - Vol. 26. - P. 405-409
13. Exploring the role of nerve growth factor in multiple sclerosis: implications in myelin repair / C.M. Acosta, C. Cortes, H. MacPhee, M.P. Namaka // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* - 2013. - Vol. 12, No. 8. - P. 1242-1256.
14. p75 nerve growth factor receptor in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder: an immunohistochemical study / S. Vaidyanathan, K.R. Krishnan, P. Mansour, B.M. Soni, I. McDicken // *Spinal Cord.* -1998. - Vol. 36, No. 8. - P. 541-547.
15. Multiple sclerosis patients express increased levels of beta-nerve growth factor in cerebrospinal fluid / L.B. Laudiero, L. Aloe, R. Levi-Montalcini, C. Buttinelli, D. Schilter, S. Gillessen, U. Otten // *Neurosci Lett.* - 1992. - Vol. 147, No. 1. - P. 9-12.
16. Nerve growth factor (NGF) in cerebrospinal fluid (CSF) from patients with various neurological disorders / A.R. Massaro, C. Soranzo, E. Bigon, S. Battiston, A. Morandi, A. Carnevale, L. Callegaro // *Ital J Neurol Sci.* - 1994. - Vol. 15, No. 2. - P. 105-108.
17. Переседова, А.В. Свободнорадикальные реакции и аутоантитела к фактору роста нервов при рассеянном склерозе: автореф. дисс...канд. мед. наук : 14.00.13 / Переседова Анастасия Вячеславовна. - Москва. - 1999.
18. Kuo, H.C., Liu, H.T, Chancellor, M.B. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? / H.C. Kuo, H.T. Liu, M.B. Chancellor // *Rev Urol.* - 2010. - Vol. 12. - P. 69-77.
19. Differential profile analysis of urinary cytokines in patients with overactive bladder / G. Ghoniem, N. Faruqi, M. Elmissiry, A. Mahdy, H. Abdelwahab, M. Oommen, A.B. Abdel-Mageed // *Int Urogynecol J.* - 2011. - Vol. 22, No. 8. - P. :953-961.