

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

СЫВОРОТОЧНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ НЕЙРОФИЛАМЕНТОВ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Каменских Е.М.¹, Алифирова В.М.¹, Пашковская Д.В.¹, Титова М.А.¹, Королева Е.С.¹, Левчук Л.А.², Иванова С.А.^{1,2}

¹Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

²Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме

Введение. Нейрофиламенты (НФ), являющиеся структурными компонентами аксонов нейронов, все чаще используются в качестве одного из диагностических маркеров при рассеянном склерозе (РС).

Цель работы: оценка уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов (сНФЛ) для анализа его диагностической ценности при РС.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли пациенты с диагнозом РС ($n = 93$), средний возраст — 38,1 (33,6; 45,9) года, EDSS 4 (2; 5,0) балла. 75 пациентов (80,7%) имели ремиттирующее течение (РРС), 18 (19,3%) — вторично-прогрессирующее течение (ВПРС). Группу сравнения ($n = 40$) составили условно-здоровые добровольцы, сопоставимые по половозрастным характеристикам. Определение концентрации сНФЛ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием мультимодального микроплашетного ридера Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Статистическую обработку осуществляли в программе Statistica 12.0 с использованием коэффициента Манна–Уитни и ROC-кривой.

Результаты. Показатель сНФЛ у пациентов был выше, чем в группе сравнения (2,08 (1,88; 2,23) и 1,96 (1,88; 2,08) пг/мл, $p = 0,006$), однако статистически значимые различия достигались при стаже РС больше 5 лет. Чувствительность и специфичность составила 67,5% и 61,5% соответственно.

Заключение. Показатель сНФЛ не может считаться ранним биомаркером при РС, поэтому его применение при первичной диагностике заболевания не является целесообразным.

Ключевые слова: рассеянный склероз; биомаркеры; нейрофиламенты; диагностика; сыворотка.

Для цитирования: Каменских Е.М., Алифирова В.М., Пашковская Д.В., Титова М.А., Королева Е.С., Левчук Л.А., Иванова С.А. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов как диагностический маркер рассеянного склероза. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(5):35–39. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-35-39

Для корреспонденции: Екатерина М. Каменских, e-mail: em_kamenskih@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Каменских Е.М., <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>; e-mail: em_kamenskih@mail.ru

Алифирова В.М., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: v_alifirova@mail.ru

Пашковская Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-0471-5084>; e-mail: daria.pash97@gmail.com

Титова М.А., <https://orcid.org/0000-0003-1708-8291>; e-mail: titovam82@list.ru

Королева Е.С., <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>; e-mail: koroleva.es@ssmu.ru

Левчук Л.А., <https://orcid.org/0000-0003-1982-8492>; e-mail: rla2003@list.ru

Иванова С.А., <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>; e-mail: ivanovaniipz@gmail.com

SERUM NEUROFILAMENTS LIGHT CHAIN AS A DIAGNOSTIC MARKER OF MULTIPLE SCLEROSIS

Kamenskikh E.M.¹, Alifirova V.M.¹, Pashkovskaya D.V.¹, Titova M.A.¹, Koroleva E.S.¹, Levchuk L.A.², Ivanova S.A.^{1,2}

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

²Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract

Neurofilaments are the structural components of neuronal axons, therefore are increasingly used in the diagnosis and course evaluation of neurological diseases. Potential application in multiple sclerosis (MS) is disease diagnosis.

The aim of this work was to assess the level of serum neurofilament light chains (sNFL) to analyze the diagnostic value in MS.

Material and methods. The study group included patients diagnosed with MS ($n = 93$), mean age — 38.1 (33.6; 45.9) years, EDSS 4 (2; 5.0) points. 75 patients (80.7%) had a relapsing-remitting course (RRMS), 18 (19.3%) had a secondary progressive course (SPMS). The comparison group ($n = 40$) consisted of forty age- and sex- matched volunteers. The concentration of sNFL was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a multimodal microplate reader Thermo Scientific Varioskan LUX (The Core Facility “Medical Genomics”, Tomsk NRM). Statistical processing was carried out in the Statistica 12.0, the Mann-Whitney coefficient and ROC curve were used.

Results. The sNFL index in patients was higher than in the control group (2.08 (1.88; 2.23) and 1.96 (1.88; 2.08) pg/ml, $p = 0.006$). However, statistically significant differences were achieved with more than 5 years of MS duration. Sensitivity and specificity were 67.5% and 61.5%, respectively.

Conclusion. The sNFL can't be considered as an early biomarker in MS, so its use in the primary diagnosis of the disease is not appropriate.

Key words: multiple sclerosis; biomarkers; neurofilaments; diagnostics; serum.

For citation: Kamenskikh E.M., Alifirova V.M., Pashkovskaya D.V., Titova M.A., Koroleva E.S., Levchuk L.A., Ivanova S.A. Serum neurofilaments light chain as a diagnostic marker of multiple sclerosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(5):35–39. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-35-39

For correspondence: Ekaterina M. Kamenskikh, e-mail: em_kamenskikh@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kamenskikh E.M., <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>; e-mail: em_kamenskikh@mail.ru

Alifirova V.M., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: v_alifirova@mail.ru

Pashkovskaya D.V., <https://orcid.org/0000-0002-0471-5084>; e-mail: daria.pash97@gmail.com

Titova M.A., <https://orcid.org/0000-0003-1708-8291>; e-mail: titovam82@list.ru

Koroleva E.S., <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>; e-mail: koroleva.es@ssmu.ru

Levchuk L.A., <https://orcid.org/0000-0003-1982-8492>; e-mail: rla2003@list.ru

Ivanova S.A., <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>; e-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Received 27.01.2023

Accepted 08.06.2023

Сокращения: ВППС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ИФА — иммуноферментный анализ; НФ — нейрофиламенты; НФЛ — легкие цепи нейрофиламентов; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; сНФЛ — сывороточные легкие цепи нейрофиламентов; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; AUC — area under curve, площадь под кривой; EDSS — Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации, ROC — receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника.

Введение. Распространенность рассеянного склероза (РС) неуклонно увеличивается: так, по данным Atlas of MS, 3rd Edition, общее количество людей с РС с 2013 по 2023 г. увеличилось с 2,3 до 2,9 млн человек [1]. В России распространенность увеличилась с 2008 по 2022 г. с 40 до 55 чел. на 100 тыс. населения, и согласно расчетам на 2022 г. ежемесячно в России диагноз РС устанавливается в 239 случаях [1]. Согласно данным литературы, это связано как с изменениями диагностических критериев, так и абсолютным приростом заболеваемости, которая наблюдается в мире в отношении всех аутоиммунных заболеваний [2, 3]. Подобная тенденция повышает необходимость создания универсальных и удобных диагностических инструментов, которые расширят возможности ранней и точной диагностики заболевания [4].

Легкие цепи нейрофиламентов (НФЛ), входящие в состав фибрилл аксонов нейронов, являются одним из наиболее активно исследуемых биомаркеров в отношении РС [5, 6]. Интерес к НФЛ объясняется тем, что при нарушении целостности клеточной мембраны аксона, которая при РС может наблюдаться

в процессе острой демиелинизации, они могут попадать в жидкости организма, такие как кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). Однако в настоящий момент отсутствуют достоверные сведения о клинической значимости количественной оценки данного процесса при РС, а также референсных значениях маркера.

Целью работы была оценка уровня сывороточных НФЛ (сНФЛ) для анализа диагностической ценности при РС.

Материал и методы. Клиническое исследование проводилось в дизайне поперечного сравнительного с одним визитом. В исследовании приняли участие пациенты с РС с ремиттирующим (РРС) и вторично-прогрессирующим (ВППС) течением с показателем по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) до 7 баллов включительно. Группы исследования были проанализированы в пропорции 3:1:0,5 в связи с уровнем распространенности и большой неоднородностью группы РРС (EDSS 0–5,5 баллов). В группу исследования пациентов с РС вошли 93 человека: средний возраст 38,1 (33,6; 45,9) года, женщин — 62, мужчин — 31, EDSS 4 (2;5,0) балла. В подгруппу РРС вошли 75 (80,7%) человек, женщин — 52, мужчин — 23, EDSS 3,5 (2; 4,5). В подгруппу ВППС — 18 (19,3%) человек, женщин — 10, мужчин — 8, EDSS 6 (6; 6,5). В стадии ремиссии были 45 (48,4%) человек (РРС — 33, ВППС — 12), в стадии обострения — 48 (51,6%) человек (РРС — 42, ВППС — 6).

Группу сравнения составили 40 условно-здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 39,3 (30; 46) года, женщин — 18, мужчин — 22.

У субъектов забирали цельную венозную кровь из локтевой вены утром натощак в вакуумные пробирки с активатором свертывания. Биоматериал

доставлялся в течение 3 ч от момента забора в биобанк СибГМУ. Транспортировка образцов биоматериала осуществлялась в термоконтAINERе с холодоэлементами при температуре не выше +4°C. На базе биобанка выполнялся процессинг биоматериала. Получение сыворотки из цельной крови производилось путем центрифугирования при 2000 g в течение 10 мин. Хранение биоматериала до момента анализа осуществлялось при ультранизких температурах.

Аналитический этап проводился на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Определение концентрации сНФЛ крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов High Sensitive ELISA Kit for Neurofilament, Light Polypeptide (NEFL) производства Cloud-Clone Corp. (США) и мультимодального микропланшетного ридера Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы STATISTICA 12.0. Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Описание полученных количественных результатов проводилось с помощью медианы и межквартильного размаха (значений 25% и 75% квартилей). Анализ количественных данных двух независимых выборок, не соответствующих нормальному закону распределения, проводился с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (p — уровень статистической значимости). Для оценки диагностической мощности оценивались чувствительность и специфичность методом построения receiver operating characteristic (ROC) кривой.

Протокол клинического исследования разработан в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP (2005) и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 8434 от 14.10.2020).

Результаты. Показатель сНФЛ у пациентов с РС составил 2,08 (1,88; 2,23) пг/мл, что оказалось выше, чем в группе сравнения — 1,96 (1,88; 2,08) пг/мл ($U = 1347,5$, $p = 0,006$) (рис. 1).

При этом было выявлено, что статистически значимые отличия между условно-здоровыми добровольцами и группой РС отсутствуют при стаже РС менее 5 лет ($n = 24$; 1,89 (1,83; 2,09) пг/мл) ($U = 454$, $p = 0,72$) (рис. 2).

С увеличением стажа РС более 5 лет ($n = 69$; 2,09 (1,96; 2,24) пг/мл) разница между исследуемой группой и группой сравнения была статистически значимой ($U = 841,5$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Для анализа чувствительности и специфичности сНФЛ как диагностического маркера был проведен ROC-анализ (рис. 4). Характеристики сНФЛ как диагностикума для РС были следующие: метод Youden показал специфичность 92,5%, чувствительность

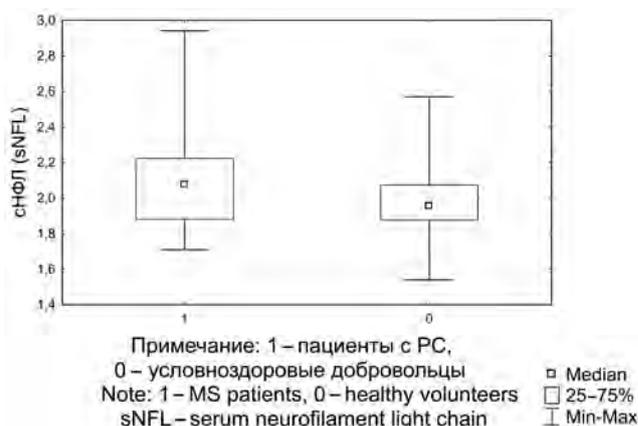


Рис. 1. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов в группе сравнения и у пациентов с рассеянным склерозом
Fig. 1. Serum neurofilament light chain in the comparison group and multiple sclerosis patients



Рис. 2. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов в группе сравнения и у пациентов с рассеянным склерозом со стажем менее 5 лет
Fig. 2. Serum neurofilament light chain in the comparison group and patients with multiple sclerosis duration less than 5 years



Рис. 3. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов в группе сравнения и у пациентов с рассеянным склерозом со стажем более 5 лет
Fig. 3. Serum neurofilament light chain in the comparison group and patients with multiple sclerosis duration more than 5 years

38,5% (пороговое значение — 2,13 пг/мл), метод closest topleft — специфичность 67,5% и чувствительность 61,5% (пороговое значение — 2,00 пг/мл). Однако в данном случае для построения модели использовались данные сНФЛ всей выборки пациентов с РС. Построение модели с использованием данных пациентов с РС со стажем до 5 лет, применение сНФЛ для диагностики было невозможным вследствие снижения показателя площади под кривой (area under curve, AUC) менее 0,5 (AUC 0,527 (0,369–0,685)).

Обсуждение. Сравнение уровня сНФЛ пациентов с РС и условно-здоровых добровольцев выявило, что показатель сНФЛ выше в группе РС ($p = 0,006$). Это свидетельствует о том, что аксональная дегенерация при РС протекает более выражено, чем в общей популяции. Однако низкие показатели чувствительности и специфичности сНФЛ в отношении факта диагноза РС делают этот метод непригодным для помощи в принятии решения о постановке диагноза РС. Особенно важным является то, что на ранних этапах РС (стаж до 5 лет) маркер не показал достаточную чувствительность и специфичность, что делает невозможным его использование для диагностики РС в реальной клинической практике, когда диагноз должен быть выставлен как можно раньше. В том числе это подтверждается данными литературы в отношении большого количества клинических событий, для которых может применяться анализ сНФЛ. Так, например, НФЛ в ЦСЖ использовались как прогностический маркер когнитивной дисфункции при сепсис-ассоциированной энцефалопатии

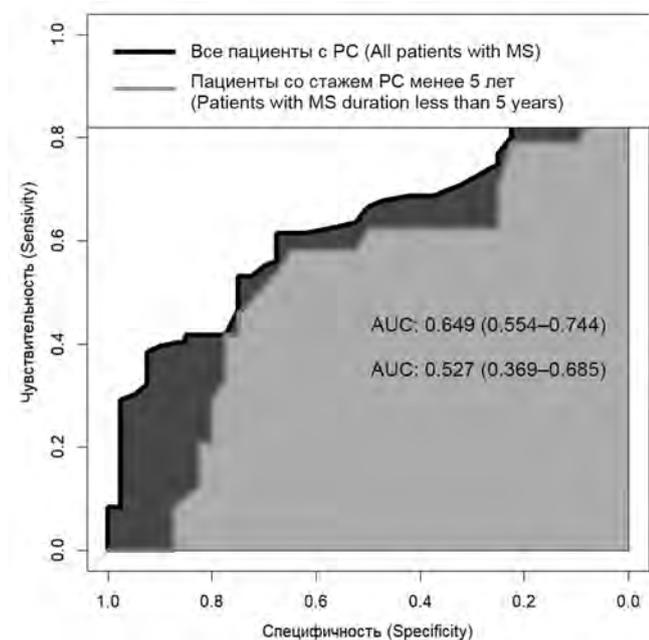


Рис. 4. Receiver operating characteristic (ROC) — кривая анализа чувствительности и специфичности показателя сывороточных легких цепей нейрофиламентов для диагностики рассеянного склероза

Fig. 4. Receiver operating characteristic (ROC) — curve for assessing the sensitivity and specificity analysis of Serum neurofilament light chain for multiple sclerosis diagnosis

[7], а также в качестве диагностического маркера повреждения зрительного нерва при идиопатической внутричерепной гипертензии [8]. сНФЛ оценивались как маркер спинальной дегенерации при аденолейкодистрофии [9], тяжести течения анти-NMDAR-энцефалита [10] и спинocerebellарной атаксии [11], прогностический маркер восстановления после ишемического инсульта [12], развития полинейропатии на фоне химиотерапии [13], прогрессирования лобно-височной дегенерации [14], повреждения нервной ткани при фибрилляции предсердий [15], риска преэклампсии [16]. В этой связи является актуальным проведение исследования прогностической ценности сНФЛ для РС в отношении разных клинических событий для повышения качества получаемых результатов и внедрения полученных данных в реальную клиническую практику.

Интересным является то, что в проведенном нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий концентрации сНФЛ между группами пациентов со стажем РС менее 5 лет и условно здоровых добровольцев ($p = 0,72$). Это подтверждает гипотезу, что аксональная дегенерация на первых этапах заболевания чаще всего протекает медленнее, чем в дальнейшем. Так как между группой РС со стажем более 5 лет и группой сравнения была обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,001$), можно сделать вывод, что процессы, влекущие за собой развитие аксональной дегенерации становятся более выражены при длительном стаже РС или при достаточно агрессивном течении заболевания, вызывающем массивное структурное повреждение нервной ткани.

Немаловажным является уточнение, что в работе использовался метод ИФА для анализа содержания уровня сНФЛ в сыворотке, который, согласно мировым данным, уступает более современным методам, таким как электрохемолуминесценция или SiMoA [17]. Однако эти методы имеют более высокую стоимость и ограничено доступны в большинстве организаций и регионов.

Заключение. Значимость НФЛ в качестве диагностического и прогностического биомаркера при РС не вызывает сомнений, однако применение показателя сНФЛ для принятия решения о постановке диагноза РС весьма затруднительно. Данный маркер не является ранним в случае манифестации РС, а также обладает низкой специфичностью для дифференциального диагностического ряда неврологических заболеваний. Однако опубликованные в литературе и полученные нами данные свидетельствуют о том, что сНФЛ могут использоваться для мониторинга течения РС, так как имеется вариабельность в зависимости от длительности заболевания. Помимо этого, могут быть исследованы и обнаружены дополнительные связи сНФЛ с вероятностью нарастания клинической симптоматики и структурных повреждений нервной системы при РС. При этом особенно ценным является возможность использования таких периферических сред, как сыворотка для анализа биомаркера.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность начальнику отдела неврометрии и сопровождения публикаций СибГМУ Каневу Александру Федоровичу, сотрудникам банка биологического материала СибГМУ Бирулиной Юлии Георгиевны, Файт Елене Александровне, врачам-неврологам неврологической клиники СибГМУ Мусиной Нелли Фаритовне, Дегтяренко Наталье Викторовне, Николаевой Татьяне Николаевне, Кучиной Екатерине Ильиничне, Соколовой Анастасии Владимировне, а также медицинским сестрам неврологической клиники СибГМУ Каравайниковой Анне Сергеевне и Камардиной Ирине Владимировне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 3rd ed. Published online, 2020.
- Conrad N., Misra S., Verbakel J., Verbeke G., Molenberghs G., Taylor P. et al. Cambridge Geraldine. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet*. 2023;401(10391):1878–1890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00457-9)
- Алифирова В.М., Титова М.А. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Томской области и их динамика за последние 30 лет. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(3):132–134. [Alifirova V.M., Titova M.A. Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in Tomsk Region and their dynamics for last 30 years. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(3):132–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-132-134>]
- Алифирова В.М., Каменских Е.М., Королева Е.С., Колоколова Е.В., Петракович А.М. Прогностические маркеры рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):22–27. [Alifirova V.M., Kamenskikh E.M., Koroleva E.S., Kolokolova E.V., Petrakovich A.M. Prognostic markers of multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(2):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202122>]
- Kuhle J., Barro C., Disanto G., Mathias A., Sonesson C., Bonnier G. et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler J*. 2016;22(12):1550–1559. <https://doi.org/10.1177/1352458515623365>
- Алифирова В.М., Каменских Е.М., Королева Е.С. Применение оценки уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике, мониторинге лечения и прогнозе при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10–2):7–13. [Alifirova V.M., Kamenskikh E.M., Koroleva E.S. Evaluation of serum neurofilament light chains levels for diagnosis, treatment monitoring and prognosis in multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10–2):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119107>]
- Orhun G., Esen F., Yilmaz V., Ulusoy C., Şanlı E., Yıldırım E. et al. Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy. *Int J Neurosci*. 2023;133(3):327–333. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1916489>
- Beier D., Korsbæk J., Madsen J., Olsen D., Molander L., Hagen S. et al. Neurofilament light chain as biomarker in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia Int J Headache*. 2020;40(12):1346–1354. <https://doi.org/10.1177/0333102420944866>
- van Ballegoij W.J.C., van de Stadt S.I.W., Huffnagel I.C., Kemp S., Willemse E.A.J., Teunissen C.E., Engelen M. Plasma NfL and GFAP as biomarkers of spinal cord degeneration in adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2127–2136. <https://doi.org/10.1002/acn3.51188>
- Guasp M., Martín-Aguilar L., Sabater L., Bioque M., Armangué T., Martínez-Hernández E. et al. Neurofilament Light Chain Levels in Anti-NMDAR Encephalitis and Primary Psychiatric Psychosis. *Neurology*. 2022;98(14):e1489–e1498. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200021>
- Shin H.-R., Moon J., Lee W.-J., Lee H. S., Kim E. Y., Shin S. et al. Serum neurofilament light chain as a severity marker for spinocerebellar ataxia. *Sci Rep*. 2021;11(1):13517. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92855-z>
- Uphaus T., Bittner S., Gröschel S., Steffen F., Muthuraman M., Wasser K. et al. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(11):3077–3084. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026410>
- Huehnchen P., Schinke C., Bangemann N., Dordevic A.D., Kern J., Maierhof S.K. et al. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy. *JCI Insight*. 2022;7(6):e154395. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.154395>
- Rojas J.C., Wang P., Staffaroni A.M., Heller C., Cobigo Y., Wolf A. et al. ALLFTD and GENFI consortia, et al. Plasma Neurofilament Light for Prediction of Disease Progression in Familial Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology*. 2021;96(18):e2296–e2312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011848>
- Sjölin K., Aulin J., Wallentin L., Eriksson N., Held C., Kultima K. et al. Serum Neurofilament Light Chain in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(14):e025910. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025910>
- Evers K.S., Atkinson A., Barro C., Fisch U., Pfister M., Huhn E.A. et al. Neurofilament as Neuronal Injury Blood Marker in Preeclampsia. *Hypertension*. 2018;71(6):1178–1184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10314>
- Kuhle J., Barro C., Andreasson U., Derfuss T., Lindberg R., Sandelius Å. et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2016;54(10):1655–61. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1195>