

ЛЕГКАЯ ЦЕПЬ НЕЙРОФИЛАМЕНТА В КРОВИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В АНАМНЕЗЕ

Афанасьева А.И., Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В., Ельчанинова С.А.

ФГАОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Резюме

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы с рецидивирующими обострениями, приводящее к необратимой инвалидизации, в основе развития которой лежит повреждение аксонов и демиелинизация. Предполагается, что одним из биомаркеров повреждения аксонов может быть пептидный компонент цитоскелета нейронов — легкая цепь нейрофиламента (ЛЦНФ) (neurofilament light chain (NFL)). Черепно-мозговая травма (ЧМТ), полученная до дебюта РС, ассоциируется с повышенной скоростью прогрессирования и частотой обострений РС при наличии/отсутствии ЧМТ до дебюта РС.

Материал и методы. Европеиды, родившиеся и проживающие в Алтайском крае России, с ремиттирующим РС в состоянии ремиссии приняли участие в одномоментном наблюдательном рандомизированном исследовании: 43 пациента без ЧМТ в анамнезе и 43 пациента с ЧМТ до дебюта РС (длительность РС $7,6 \pm 6,6$ и $5,9 \pm 4,6$ лет, соответственно, $p = 0,113$). ЧМТ была получена за $14,8 \pm 7,8$ лет до дебюта РС и документирована у 76% пациентов как сотрясение головного мозга.

Результаты. Группы пациентов не различались по частоте обострений РС, тогда как СП была выше в группе с ЧМТ в анамнезе ($p = 0,013$). Не выявлено межгрупповых различий по уровню ЛЦНФ ($p = 0,613$), а также значимых корреляций уровня ЛЦНФ со СП и частотой обострений РС ($p = 0,499$ и $p = 0,776$ в группах с/без ЧМТ, соответственно). Уровни ЛЦНФ в подгруппах пациентов с разными клиническими формами ЧМТ не различались ($N = 5,07$; $p = 0,679$).

Заключение. Результаты исследования указывают на малую вероятность связи уровня ЛЦНФ в крови больных РС в период ремиссии как с возможными отдаленными последствиями ЧМТ, полученной до дебюта РС, так и с течением РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, черепно-мозговая травма, биомаркер, легкая цепь нейрофиламента.

Для цитирования: Афанасьева А.И., Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В., Ельчанинова С.А. Легкая цепь нейрофиламента в крови и особенности течения рассеянного склероза у пациентов с черепно-мозговой травмой в анамнезе. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(2):27–31. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-2-27-31

Для корреспонденции: Смагина И.В., e-mail: siv7000@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Афанасьева А.И., <https://orcid.org/0000-0002-7507-3963>; e-mail: lac-alisa@yandex.ru

Ельчанинова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-4500-4913>; e-mail: ekaterina_chukina@mail.ru

Смагина И.В., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>; e-mail: siv7000@yandex.ru

Ельчанинова С.А., <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>; e-mail: saelch@mail.ru

NEUROFILAMENT LIGHT CHAIN IN BLOOD AND FEATURES OF THE MULTIPLE SCLEROSIS COURSE IN PATIENTS WITH A HISTORY OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Afanasyeva A.I., Elchaninova E.Yu., Smagina I.V., Elchaninova S.A.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system with recurrent exacerbations, leading to irreversible disability, the development of which is based on axonal damage and demyelination. It is assumed that one of the candidate biomarkers of axonal damage may be a peptide component of the neuronal cytoskeleton — neurofilament light chain (NFL). Traumatic brain injury (TBI) before the onset of MS is associated with an increased rate of progression of neurological which may be due to increased astrogliosis as a late consequence of TBI. Objective: to evaluate the relationship between the level of NFL in the blood and the RP and exacerbation frequency MS in the presence/absence of TBI before the onset of MS.

Material and methods. Caucasians born and living in the Altai region of Russia with relapsing-remitting MS in remission took part in a cross-sectional observational randomized study: 43 patients without a history of TBI and 43 patients with TBI before the onset of MS (MS duration 7.6 ± 6.6 and 5.9 ± 4.6 years, respectively, $p = 0,113$). Intracranial injury occurred 14.8 ± 7.8 years before the onset of MS and was documented as a concussion in 76% of patients.

Results. The patient groups did not differ in the frequency of MS exacerbations, while RP was higher in the group with a history of TBI ($p = 0.013$). There were no intergroup differences in NFL levels ($p = 0.613$), as well as no correlations between NFL levels and RP ($p = 0.499$ and $p = 0.776$ groups with/without TBI, respectively) and the exacerbation

frequency. No differences were found between subgroups of patients with different clinical forms of TBI in RP and NFL levels ($H = 5,07$; $p = 0,679$).

Conclusion. The results of the study indicate a low probability of a connection between the level of NFL in the blood of patients with MS during the period of remission, both with the possible long-term consequences of a TBI received before the onset of MS, and with the course of MS.

Key words: multiple sclerosis; traumatic brain injury; biomarker; neurofilament light chain.

For citation: Afanasyeva A.I., Elchaninova E.Yu., Smagina I.V., Elchaninova S.A. Neurofilament light chain in blood and features of the multiple sclerosis course in patients with a history of traumatic brain injury. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(2):27–31. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-2-27-31

For correspondence: Smagina I.V., e-mail: siv7000@yandex.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Afanasyeva A.I., <https://orcid.org/0000-0002-7507-3963>; e-mail: lac-alisa@yandex.ru

Elchaninova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4500-4913>; e-mail: ekaterina_chukina@mail.ru

Smagina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>; e-mail: siv7000@yandex.ru

Elchaninova S.A., <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>; e-mail: saelch@mail.ru

Received 05.03.2025

Accepted 27.03.2025

Сокращения: ЛЦНФ — легкая цепь нейрофиламента; РС — рассеянный склероз; СП — скорость прогрессирования; ЧМТ — черепно-мозговая травма; EDSS — Expanded disability status scale (расширенная шкала инвалидизации).

Рассеянный склероз (РС) — хроническое мультифакторное заболевание центральной нервной системы с рецидивирующими обострениями, приводящее к инвалидизации пациентов. Патофизиология РС включает множество механизмов иммунного воспаления и нейродегенерации [1]. Одним из основных факторов, определяющих степень инвалидизации при РС является повреждение аксонов [2]. В связи с этим, актуальны поиск биомаркеров повреждения аксонов и оценка их применимости в клинической практике для мониторинга и прогнозирования темпов прогрессирования РС. Предполагается, что одним из кандидатов-биомаркеров повреждения аксонов может быть пептидный компонент цитоскелета нейронов — легкая цепь нейрофиламента (ЛЦНФ) (neurofilament light chain) [4].

В ряде исследований у пациентов с РС выявлен повышенный уровень ЛЦНФ как в цереброспинальной жидкости, так и в плазме крови [5]. При этом до настоящего времени нет доказательных данных о связи уровня этого пептида с особенностями течения РС. Высказывается мнение о том, что черепно-мозговая травма (ЧМТ), предшествующая дебюту РС, может не только способствовать запуску иммунного воспаления, но и нейродегенерации [6, 7].

Ранее нами установлено, что у больных РС с ЧМТ в анамнезе СП неврологических расстройств выше, чем у больных РС без ЧМТ в анамнезе [8, 9]. В связи с этим рациональной представляется сравнительная оценка ЛЦНФ как биомаркера прогрессирования РС у пациентов с наличием или с отсутствием ЧМТ до дебюта РС.

Цель исследования: оценить связь уровня ЛЦНФ в крови со СП и частотой обострений РС при наличии/отсутствии ЧМТ до дебюта РС.

Материал и методы. Проведено одномоментное наблюдательное рандомизированное исследование. Методом случайной выборки из локального регистра пациентов Алтайского края России были отобраны больные РС в группы с наличием/отсутствием ЧМТ до дебюта РС (код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: S06).

Критерии включения: ремиттирующий тип течения РС; период ремиссии РС; выраженность неврологических расстройств не более 6,5 баллов по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)); отсутствие других аутоиммунных заболеваний; место рождения — Алтайский край. Последний из перечисленных критериев определен для стандартизации возможных особенностей региональных факторов, влияющих на течение РС.

Диагностику РС проводили по критериям McDonald 2010 г. [10] или, у заболевших после 2017 г., в модификации 2017 г. [11]. Тяжесть неврологических расстройств оценивали по Куртцке [13] не ранее, чем через три месяца после последнего обострения РС. СП РС рассчитывали как отношение баллов EDSS на момент обследования к длительности болезни и расценивали как медленную при увеличении EDSS на 0,25 баллов в год и менее, как умеренную при нарастании EDSS на 0,25–0,75 баллов в год, как высокую при увеличении EDSS на более 0,75 баллов в год. Частоту обострений РС рассчитывали делением количества обострений за весь период болезни на длительность болезни в годах.

Характеристика пациентов — участников исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов — участников исследования

Группы/ Показатель _	Больные РС без ЧМТ в анамнезе $n = 43$ _	Больные РС с ЧМТ в анамнезе $n = 43$ _	Значимость различий, p _
Возраст, годы (M $\pm$ SD) _	36,1 $\pm$ 9,3 _	33,5 $\pm$ 8,2 _	0,182 _
Биологический пол, мужчины:женщины _	22:21 _	22:21 _	1,000 _
EDSS, баллы (M $\pm$ SD)	2,08 $\pm$ 1,31 _	2,10 $\pm$ 1,39 _	0,842 _
Возраст дебюта РС, годы (M $\pm$ SD)	28,5 $\pm$ 9,3 _	27,7 $\pm$ 7,5 _	0,660 _
Длительность РС, годы (M $\pm$ SD)	7,6 $\pm$ 6,6 _	5,9 $\pm$ 4,6 _	0,113 _
Прием препаратов, изменяющих течение РС, включая:	30 (69,8) _	33 (76,7) _	0,869 _
Глатирамера ацетат	10 (23,3) _	10 (23,3) _	1,000 _
Интерферон бета-1a	18 (41,9) _	15 (34,9) _	0,687 _
Интерферон бета-1b	4 (9,3) _	6 (14,0) _	0,741 _
Натализумаб	1 (2,3) _	1 (2,3) _	1,000 _
ОкРЕЛИЗУМАБ	7 (16,3) _	10 (23,3) _	0,600 _

Примечание: РС — рассеянный склероз; ЧМТ — черепно-мозговая травма; EDSS — Expanded Disability Status Scale.

Table 1

Characteristics of patients participating in the study

Groups/ Indicator _	MS patients without TBI in anamnesis $n = 43$ _	MS patients with TBI in anamnesis $n = 43$ _	p -value
Age, years (M $\pm$ SD) _	36.1 $\pm$ 9.3 _	33.5 $\pm$ 8.2 _	0.182 _
Biological sex, male:female	22:21 _	22:21 _	1.000 _
EDSS, points (M $\pm$ SD)	2.08 $\pm$ 1.31 _	2.10 $\pm$ 1.39 _	0.842 _
Age of MS onset, years (M $\pm$ SD)	28.5 $\pm$ 9.3 _	27.7 $\pm$ 7.5 _	0.660 _
MS duration, years (M $\pm$ SD)	7.6 $\pm$ 6.6 _	5.9 $\pm$ 4.6 _	0.113 _
Treatment with disease-modifying drugs for multiple sclerosis, including:	30 (69.8) _	33 (76.7) _	0.869 _
Glatiramer acetate	10 (23.3) _	10 (23.3) _	1.000 _
Interferon beta-1a	18 (41.9) _	15 (34.9) _	0.687 _
Interferon beta-1b	4 (9.3) _	6 (14.0) _	0.741 _
Natalizumab	1 (2.3) _	1 (2.3) _	1.000 _
Ocrelizumab	7 (16.3) _	10 (23.3) _	0.600 _

Note: MS — multiple sclerosis; TBI — traumatic brain injury; EDSS — Expanded Disability Status Scale.

Данные о длительности, особенностях дебюта и течения РС, а также о первоначально выявленной анкетированием ЧМТ в анамнезе получали из амбулаторных карт и выписок из истории болезни.

Группы участников исследования были стандартизованы по соотношению мужчин и женщин, возрасту, возрасту дебюта РС. Все участники исследования по фенотипическим признакам — европеоиды, с рождения проживали в Алтайском крае.

Длительность лечения больных РС указанными в таблице 1 препаратами была не менее года.

Кровь получали при венепункции из локтевой вены. Концентрацию ЛЦНФ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ELISA-VIDITEST NFL производства VIDIA Ltd. (Чешская Республика).

Исследование разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе Statistica v8.0 (StatSoft Inc., США) методами описательной статистики, сравнения значений двух переменных по U-критерию Манна-Уитни, трех и более переменных по H-критерию

Краскела-Уоллиса, анализа таблиц сопряженности по точному критерию Фишера и взаимосвязи между переменными с оценкой коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) с указанием среднеквадратичного отклонения (SD) или медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95 ДИ). Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев.

Результаты. СП и частота обострений РС были выше в группе пациентов с ЧМТ, полученной до дебюта РС (таблица 2).

Не выявлено межгрупповых различий по уровню ЛЦНФ в сыворотке крови. В обеих группах отсутствовали значимые корреляция между концентрацией ЛЦНФ и СП РС и частотой обострений РС ($p = 0.499$ и $p = 0.776$ в группах с/без ЧМТ, соответственно). Также не обнаружено различий в уровне ЛЦНФ в зависимости от получаемого лечения ($N = 5,07$; $p = 0,679$).

В группе пациентов с ЧМТ в анамнезе проведен анализ связи тяжести и давности ЧМТ со СП РС и с уровнем ЛЦНФ. В группе больных РС с ЧМТ в анамнезе наблюдались три клинические формы ЧМТ:

Таблица 2

Характеристики течения рассеянного склероза и уровень легкой цепи нейрофиламента в крови больных с наличием/отсутствием черепно-мозговой травмы до дебюта рассеянного склероза

Группы/ Показатель	Больные РС без ЧМТ в анамнезе $n = 43$	Больные РС с ЧМТ в анамнезе $n = 43$	Значимость различий, p
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/год ($M \pm SD$)	$0,32 \pm 0,17$	$0,45 \pm 0,28$	0,013
Частота обострений РС, количество обострений/год ($M \pm SD$)	$0,53 \pm 0,29$	$0,73 \pm 0,47$	0,003
ЛЦНФ, пг/мл	$31,4 \pm 20,2$	$38,1 \pm 12,3$	0,613

Примечание: РС — рассеянный склероз; ЧМТ — черепно-мозговая травма; EDSS — Expanded Disability Status Scale; ЛЦНФ — легкая цепь нейрофиламента.

Table 2

Characteristics of the course of multiple sclerosis and the level of neurofilament light chain in the blood of patients with/without traumatic brain injury before the onset of multiple sclerosis

Groups/ Indicator	MS patients without TBI in anamnesis $n = 43$	MS patients with TBI in anamnesis $n = 43$	p -value
Rate of MS progression, EDSS points/year ($M \pm SD$)	$0,32 \pm 0,17$	$0,45 \pm 0,28$	0,013
Frequency of MS exacerbations, number of exacerbations/year ($M \pm SD$)	$0,53 \pm 0,29$	$0,73 \pm 0,47$	0,003
NFL, pg/ml	$31,4 \pm 20,2$	$38,1 \pm 12,3$	0,613

Note: MS — multiple sclerosis; TBI — traumatic brain injury; EDSS — Expanded Disability Status Scale; NFL — neurofilament light chain.

Таблица 3

Скорость прогрессирования рассеянного склероза и уровень легкой цепи нейрофиламента в крови больных рассеянным склерозом разного пола

Группы / Показатель	Больные РС мужчины, $n = 44$	Больные РС женщины, $n = 42$	Значимость различий, p
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/год ($M \pm SD$)	$0,43 \pm 0,28$	$0,30 \pm 0,16$	0,023
Длительность первой ремиссии РС, годы ($M \pm SD$)	$2,93 \pm 1,01$	$1,84 \pm 0,5$	0,045
ЛЦНФ, пг/мл	$33,6 \pm 21,3$	$30,01 \pm 11,2$	0,792

Примечание: РС — рассеянный склероз; EDSS — Expanded Disability Status Scale; ЛЦНФ — легкая цепь нейрофиламента.

Table 3

The rate of multiple sclerosis progression and the level of neurofilament light chain in the blood of patients with multiple sclerosis of different genders

Groups/ Indicator	MS patients, male, $n = 44$	MS patients, female, $n = 42$	p -value
Rate of MS progression, EDSS points/year ($M \pm SD$)	$0,43 \pm 0,28$	$0,30 \pm 0,16$	0,023
Duration of the first remission of MS, years ($M \pm SD$)	$2,93 \pm 1,01$	$1,84 \pm 0,5$	0,045
NFL, pg/ml	$33,6 \pm 21,3$	$30,01 \pm 11,2$	0,792

Note: MS — multiple sclerosis; EDSS — Expanded Disability Status Scale; NFL — neurofilament light chain.

сотрясение головного мозга — 33 (76,74%) пациентов (17 мужчин, 16 женщин), ушиб головного мозга легкой степени — 8 (18,60%) пациентов (4 мужчины, 4 женщины), ушиб головного мозга средней степени — 2 (4,65%) пациента (1 мужчина, 1 женщина). Длительность периода от ЧМТ до дебюта РС составила $14,8 \pm 7,8$ лет (Me 14,0; 95 ДИ 11,7–16,5). Не найдено отличий в СП РС и концентрации ЛЦНФ в подгруппах пациентов с разными формами ЧМТ. Не обнаружено корреляции давности ЧМТ со СП РС и уровнем ЛЦНФ.

У мужчин по сравнению с женщинами была выше СП РС и продолжительнее первая ремиссия (таблица 3). При этом уровни ЛЦНФ у мужчин и женщин не различались.

Обсуждение. Используемые в настоящее время показатели магнитно-резонансной томографии, а также клинические признаки неврологических расстройств недостаточны для прогнозирования скорости прогрессирования неврологического дефицита, а, следовательно, и обоснования индивидуализированной

тактики терапии для предотвращения инвалидизации пациентов [13, 14].

По результатам метаанализа и систематического обзора уровень ЛЦНФ значительно повышен у пациентов с РС как в цереброспинальной жидкости, так и в плазме крови [5, 15]. Это позволило предположить целесообразность изучения ЛЦНФ как биомаркера прогнозирования СП РС и эффективности лечения [5].

Поскольку ранее нами выявлено ускоренное накопление неврологического дефицита у больных РС при наличии ЧМТ в анамнезе по сравнению с пациентами, не имевшими травмы до дебюта РС [8, 9], была проведена сравнительная оценка уровня ЛЦНФ в группах больных с наличием/отсутствием ЧМТ до дебюта РС. Это, как нам представлялось, могло бы позволить оценить связь уровня ЛЦНФ в крови не только с возможными отдаленными последствиями ЧМТ, но и со СП РС.

Проведенное исследование не обнаружило таких связей при подтвержденном факте большей СП РС

в группе больных РС с ЧМТ, полученной до дебюта РС. Кроме того, характерная для РС большая СП РС у мужчин по сравнению с женщинами также не ассоциирована с уровнями NFL. Это может указывать на низкую вероятность приемлемой для практики кратности возрастания ЛЦНФ с увеличением темпов прогрессирования и, соответственно, чувствительности ЛЦНФ как биомаркера прогрессирования РС.

Это предположение имеет определенные ограничения. Одно из ограничений проведенного исследования, затрудняющее формулировку выводов как окончательную, связано с измерением ЛЦНФ у больных в стадии ремиссии РС. Возможно, в последующих исследованиях следует в периоде обострения заболевания проверить гипотезу о большей реактивности ЛЦНФ как маркера повреждения цитоскелета нейронов у больных с высокой СП РС. Вторым ограничением может быть то, что измерения уровня ЛЦНФ проводили не в цереброспинальной жидкости, а только в крови.

Заключение. Можно полагать, что не все, а лишь часть патогенетически значимых молекул, уровень которых в биологических жидкостях пациентов с РС повышен, могут стать прогностическими биомаркерами течения РС. Подтверждением этого предположения могут быть как результаты настоящего исследования, так и отрицательные результаты проведенного нами ранее исследования уровня глиального фибриллярного кислого белка (Glial fibrillary acidic protein) как биомаркера СП РС с участием той же выборки больных РС [9]. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования потенциальных лабораторных прогностических маркеров течения РС с последующей интеграцией приемлемых по чувствительности и специфичности выявленных биомаркеров в мультимаркерный комплекс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: от патогенеза через клинику к лечению / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. Москва, МЕДпресс-информ, 2021. 368 с.: ил. [Schmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis: from pathogenesis to clinical presentation to treatment / T.E. Schmidt, N.N. Yakhno. Moscow, MEDpress-inform, 2021. 368 p.: ill. (In Russ.).]
2. Pachner A.R. The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Fictions and Facts. *Front Neurology*. 2022;7(12):796378. doi: 10.3389/fneur.2021.796378
3. Hussein L., Geladaris A., Weber M.S. Toward identifying key mechanisms of progression in multiple sclerosis. *Trends Neuroscience*. 2024;47(1):58–70. doi: 10.1016/j.tins.2023.11.005 Epub 2023 Dec 14. PMID: 38102058.
4. Bittner S., Oh J., Havrdová E.K., Tintoré M., Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021;29;144(10):2954–2963. doi: 10.1093/brain/awab241 PMID: 34180982; PMCID: PMC8634125.
5. Cai L., Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018;14:2241–2254. doi: 10.2147/NDT.S173280

6. Shlosberg D., Benifla M., Kaufer D., Friedman A. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(7):393–403. doi: 10.1038/nrneuro.2010.74
- Sivandzade F., Alqahtani F., Cucullo L. Traumatic Brain Injury and Blood-Brain Barrier (BBB): Underlying Pathophysiological Mechanisms and the Influence of Cigarette Smoking as a Premorbid Condition. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2721. doi: 10.3390/ijms21082721
7. Ельчанинова Е.Ю., Афанасьева А.И., Смагина И.В., Ельчанинова С.А. Черепно-мозговая травма до дебюта рассеянного склероза: связь с прогрессированием неврологических расстройств и патобиохимическими показателями цереброспинальной жидкости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7/2):72–76. doi: 10.17116/jnevro202312307272 [Elchaninova E.Yu., Afanas'eva A.I., Smagina I.V., Elchaninova S.A. Traumatic brain injury before the multiple sclerosis onset: a relationship with the progression of neurological disorders and pathobiochemical markers of the cerebrospinal fluid. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7/2):72–76. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro202312307272
8. Ельчанинова Е.Ю., Афанасьева А.И., Смагина И.В., Ельчанинова С.А. Глиальный фибриллярный кислый белок: есть ли связь с течением рассеянного склероза и черепно-мозговой травмой до дебюта рассеянного склероза? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(10):80–84. [Elchaninova E.Yu., Afanas'eva A.I., Smagina I.V., Elchaninova S.A. Glial fibrillary acidic protein: is there a relationship with the course of multiple sclerosis and traumatic brain injury before the onset of multiple sclerosis? *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(10):80–84. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro202412410180
9. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Waubant E., Weinschenker B., Wolinsky J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366
10. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitendhaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinschenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
12. Portaccio E., Magyari M., Havrdova E.K., Ruet A., Brochet B., Scalfari A., Di Filippo M., Tur C., Montalban X., Amato M.P. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *The Lancet Regional Health Europe*. 2024 Aug 22;44:100977. https://doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100977 PMID: 39444703; PMCID: PMC11496978.
13. Chertcoff A., Schneider R., Azevedo C.J., Sicotte N., Oh J. Recent Advances in Diagnostic, Prognostic, and Disease-Monitoring Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2024;42(1):15–38. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.008 Epub 2023 Aug 5. PMID: 37980112.
14. Williams T., Zetterberg H., Chataway J. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of Neurology*. 2021;268(9):3212–3222. doi: 10.1007/s00415-020-09917-x Epub 2020 May 23. PMID: 32447549; PMCID: PMC8357650