

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Фисенко Д.А.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Куренков А.Л.¹, Увакина Е.В.¹, Попович С.Г.¹

Нейрофиламенты как биомаркер спинальной мышечной атрофии

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — аутосомно-рецессивное инвалидизирующее нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется гибелью мотонейронов в спинном мозге, что приводит к развитию мышечной слабости и впоследствии к развитию вялого тетрапареза, нарушениям глотания и дыхания. Различают 4 типа СМА в зависимости от возраста манифестации, наиболее тяжёлым считается I тип заболевания.

Современная диагностика СМА включает молекулярно-генетическое исследование с поиском мутаций в гене *SMN1* и определением числа копий гена *SMN2*. Инструментальные и биохимические методы оценки эффективности терапии СМА находятся в стадии изучения. Белки нейрофиламентов были исследованы в качестве потенциальных биомаркеров нескольких заболеваний, характеризующихся повреждением и дегенерацией аксонов. В клинических исследованиях есть единичные данные об использовании нейрофиламентов крови как маркеров СМА. В данном обзоре рассматриваются данные зарубежных авторов и клинические исследования нейрофиламентов в качестве перспективных биомаркеров СМА — как тяжёлых, так и лёгких цепей.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; биомаркер; нейрофиламенты; нусинерсен; онасемноген абепаровек; тяжёлые цепи; лёгкие цепи

Для цитирования: Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Попович С.Г. Нейрофиламенты как биомаркер спинальной мышечной атрофии. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(3): 130–136.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-130-136>

<https://elibrary.ru/epnbqqa>

Для корреспонденции: Фисенко Дарья Андреевна — аспирант Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119296, Москва. E-mail: fisenko.daria@mail.ru

Участие авторов:

Фисенко Д.А. концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;
Кузенкова Л.М. концепция и дизайн статьи, редактирование;
Куренков А.Л. концепция и дизайн статьи, редактирование;
Увакина Е.В. концепция и дизайн статьи, редактирование;
Попович С.Г. концепция и дизайн статьи, редактирование.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 10.06.2023

Принята к печати 15.08.2023

Опубликована 13.10.2023

Daria A. Fisenko¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Alexey L. Kurenkov¹, Eugeniya V. Uvakina¹,
Sophia G. Popovich¹

Neurofilaments as a biomarker of spinal muscular atrophy: review

¹National Medical Research Center for Children's Health, of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

²N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive, disabling neuromuscular disease characterized by the death of motor neurons in the spinal cord, giving rise in the development both of muscle weakness and, subsequently, flaccid tetraparesis, swallowing and breathing disorders. There are 4 types of SMA, depending on the age of manifestation, the most severe is type I (not counting type 0 — prenatal type). Modern diagnosis of SMA includes a molecular genetic study looking for mutations in the *SMN1* gene and determining the copy number of the *SMN2* gene. Instrumental and biochemical methods for evaluating the effectiveness of therapy for spinal muscular atrophy are currently under study. Neurofilament proteins have been investigated as potential biomarkers for several diseases characterized by axonal damage and degeneration. In clinical studies, there are isolated data on the use of blood neurofilaments as markers of SMA. This review considers the literature data of foreign authors and clinical studies of neurofilaments as perspective biomarkers of SMA, both heavy and light chains.

Keywords: spinal muscular atrophy; SMA; biomarkers; neurofilaments; nusinersen; onasemnogene abeparovector; heavy chains; light chains; NF

For citation: Fisenko D.A., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Popovich S.G. Neurofilaments as a biomarker of spinal muscular atrophy. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(3): 130–136. (In Russ.)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-130-136
https://elibrary.ru/epnbqa

For correspondence: Daria A. Fisenko, postgraduate student of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: fisenko.daria@mail.ru

Information about the authors:

Fisenko D.A., https://orcid.org/0000-0002-7893-1863
Kuzenkova L.M., https://orcid.org/0000-0002-9562-3774
Kurenkov A.L., https://orcid.org/0000-0002-7269-9100
Uvakina E.V., https://orcid.org/0000-0002-8381-8793
Popovich S.G., https://orcid.org/0000-0002-9697-500X

Contribution:

Fisenko D.A. concept and design of the review, writing the text, editing;
Kuzenkova L.M. concept and design of the review, editing;
Kurenkov A.L. concept and design of the review, editing;
Uvakina E.V. concept and design of the review, editing;
Popovich S.G. concept and design of the review, editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: June 10, 2023

Accepted: August 30, 2023

Published: October 13, 2023

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — тяжёлое нервно-мышечное заболевание, которое приводит к дисфункции и гибели альфа-мотонейронов в спинном мозге. СМА характеризуется прогрессирующей атрофией мышц, мышечной слабостью и развитием в дальнейшем вялого тетрапареза. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Частота заболеваемости в мире составляет примерно 1 на 12 000 новорождённых, общая частота носительства — 1 на 54, что колеблется от 1 на 50 человек для белого и азиатского населения и до 1 на 100 человек в популяции африканского или афроамериканского населения [1].

В зависимости от сроков манифестации заболевания различают 4 типа СМА, не считая 0 тип (пренатальный), при котором новорождённые умирают либо внутриутробно, либо спустя несколько недель после рождения. Наиболее тяжёлое течение имеет СМА I типа (Верднига–Гоффмана), которая является самой распространённой (60%) формой заболевания. Дебют заболевания отмечается в первые 6 мес жизни.

До появления современных патогенетических методов лечения СМА I типа приводила к смерти или необходимости постоянной лёгочной вентиляции ребёнка уже в возрасте 13,5 мес. В большинстве проводимых исследований выживаемости показано, что пациенты с СМА I типа, не получающие патогенетическое лечение, не доживают до 2 лет.

Развитие проксимальной СМА 5q обусловлено мутациями в гене *SMN1* (survival motor neuron), кодирующем белок выживаемости мотонейронов. У человека есть второй, почти гомологичный ген — *SMN2*, который отличается от *SMN1* всего несколькими нуклеотидами. Один из таких обменов нуклеотидами приводит к аберрантному сплайсингу, так что *SMN2* продуцирует только около 10% белка SMN по сравнению с *SMN1*.

Количество копий *SMN2* варьирует у разных пациентов от 1 до 5, и он является основным предиктором тяжести заболевания: меньшее количество копий связано с более тяжёлыми типами СМА [2].

Современная диагностика СМА включает молекулярно-генетическое исследование с поиском мутаций в гене *SMN1* и определением числа копий гена *SMN2* [3, 4].

На сегодняшний день разработана терапия, направленная на выработку белка выживаемости мотонейрона (белок SMN). К ней относятся препараты — модификаторы сплайсинга гена *SMN2* нусинерсен (Спинраза) — антисмысловый олигонуклеотид и ридислам (Эврисди) — малая молекула, а также онасемноген абепарвовек (Золгенсма) — генный препарат, обеспечивающий замену дефектного гена *SMN1* на его функциональную копию, которая находится внутри вектора аденоассоциированного вируса AAV9 (adeno-associated virus 9). В результате действия препарата Золгенсма нормализуется выработка белка выживаемости мотонейронов SMN.

Инструментальные и биохимические методы оценки эффективности терапии СМА находятся в стадии изучения. В качестве потенциальных биомаркеров нескольких заболеваний, характеризующихся повреждением и дегенерацией аксонов, исследованы белки нейрофиламентов (НФ). Эти промежуточные филаменты уникальным образом экспрессируются в нейронах и при высвобождении во внеклеточную жидкость при аксональной дегенерации могут быть обнаружены в спинномозговой жидкости и крови. Помимо СМА повышенные концентрации НФ обнаружены в крови и/или спинномозговой жидкости при боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе, болезнях Альцгеймера и Паркинсона, Шарко–Мари–Тута

и лейкоэнцефалопатии у взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией [5].

Несколько исследований спинномозговой жидкости показали, что уровни белков НФ повышены при широком спектре неврологических заболеваний. Однако, учитывая, что люмбальная пункция является инвазивной процедурой, она осуществлялась редко и не систематически. По тем же причинам НФ редко измеряют при заболеваниях, при которых нечасто показаны диагностические люмбальные пункции. Уровни НФ в крови можно количественно определить с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и более чувствительной технологии электрохемилюминесцентного анализа, но ни один из этих методов не может выявить небольшие изменения, связанные с заболеванием. Только введение одномолекулярных матричных анализов позволило надёжно обнаруживать НФ в образцах крови во всём диапазоне концентраций, в том числе у здоровых людей. За последние несколько лет наблюдается всплеск числа публикаций об уровне НФ в крови при различных неврологических расстройствах [6].

Поскольку существуют значительные различия в способах измерения уровня НФ в крови для разных методов и лабораторий, необходима стандартизация измерения НФ в крови. Следует соблюдать осторожность при интерпретации результатов, полученных в различных исследованиях. Для получения нормативных данных для референсных интервалов необходимы большие популяции здоровых людей. Существуют многочисленные демографические факторы, образ жизни пациентов и сопутствующие заболевания, которые потенциально влияют на уровни НФ в биологических образцах. С ростом использования анализов крови необходимо учитывать такие переменные, как физические упражнения, объём крови, индекс массы тела и т.д. Также известно, что следовые количества НФ наряду с нейронами были обнаружены в эритроцитах, Т-лимфоцитах, подоцитах и ооцитах, что также может затруднять диагностику. Поскольку изменение уровня НФ в крови связано со старением, необходимы дальнейшие исследования для установления скорректированных по возрасту нормальных значений уровней НФ в сыворотке во всех возрастных группах [7].

С.V.V. Hviid и соавт. были установлены референсные интервалы НФ в сыворотке крови у скандинавской контрольной группы, состоящей из 342 человек в возрасте 18–87 лет, что уже является значительным успехом [8].

Поскольку в настоящее время целью исследований СМА является объективизация оценки динамики состояния пациентов на фоне патогенетической терапии, уровень НФ в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) является важным биохимическим маркером заболевания и позволит определить эффективность лечения.

Белки НФ представляют собой нейронспецифические компоненты цитоскелета, входящих в семейство промежуточных филаментов III и IV типов. НФ собраны из семейства 5 промежуточных филаментов, которые отличаются по относительной молекулярной массе в SDS-полиакриламидных гелях. Крупнейшей из них является тяжёлая цепь НФ (200 кДа; NfH), за которой в порядке убывания молекулярной массы следуют средняя цепь (150 кДа; NfM), лёгкая цепь (70 кДа; NfL), α -интернексин (66 кДа) и периферин (57 кДа) [9, 10]. Их роль в нейронах ещё до конца не изучена; возможно, они выполняют транспортную и структурную функции. Сохраняя цитоскелет, НФ играют важную роль в регуляции диаметра миелинизированных аксонов, они необходимы для радиального роста и нейрональной проводимости, поскольку являются преимущественно аксональными структурными компонентами и составными элементами синапсов. НФ способствуют росту и стабильности аксонов как в центральных, так и в периферических нервах, а также поддержанию стабильности митохондрий содержимого микротрубочек. Установлена также роль различных изоформ НФ в поддержании структуры и функции дендритных шипиков и в регуляции глутаматергических и дофаминергических синапсов [10].

Субъединицы NfH и NfM очень чувствительны к протеазам, пока они дефосфорилированы. Фосфорилирование играет важную роль в сборке и деградации НФ. По причине высокого фосфорилирования белков NfH (около 80%) они являются более резистентными к воздействию протеолитических ферментов, что способствует повышенной устойчивости к деградации белка.

В здоровом организме НФ находятся в достаточно стабильном состоянии, их текучесть крайне низка, однако при повреждении аксонов и гибели нейронов белки НФ высвобождаются в спинномозговую жидкость и дренируются в кровоток через арахноидальные грануляции. При этом достоверна корреляция концентраций между плазмой и спинномозговой жидкостью, что делает белки НФ доступными прогностическими маркерами течения и степени ответа на терапию при некоторых заболеваниях нервной системы.

Для количественного анализа цепей НФ в практике используются несколько лабораторных методов: иммуноферментный анализ, электрохемилюминесценция и одномолекулярные матрицы с антителами против NfL (несмотря на значительно низкие концентрации белков лёгкой цепи в крови, данный тест способен обнаруживать белки сыворотки при субфемтомольных концентрациях (концентрация менее 10^{-15} моль/л).

При изучении концентрации НФ стоит обратить внимание на то, что период полувыведения фосфорилированных NfL (pNfL) в среднем составляет около 4–8 мес, что может дать представление о начале дегенерации аксонов, происходящей за много недель до измерения.

Необходимо также учитывать возможное наличие более высокой концентрации НФ у здоровых младенцев, что может отражать продолжающиеся физиологические процессы развития нейронов, такие как запрограммированная гибель клеток, ремоделирование иннервации полинейрональных мышечных волокон [11].

В то время как уровни НФ в сыворотке крови и ЦСЖ широко описаны у взрослых и детей старшего возраста с неврологическими заболеваниями, данные о младенцах, и особенно новорождённых, немногочисленны. Т. Matsushige и соавт. сообщили о повышенном уровне NfH в сыворотке детей старше 6 мес с фебрильными судорогами продолжительностью более 30 мин, что свидетельствует о том, что длительные судороги способствуют нейрональному повреждению [12]. М. Douglas-Escobar и соавт., Н. Toorel и соавт. также указали, что содержание NfH плазмы крови у новорождённых с поражением ЦНС также было выше, чем у здоровых новорождённых [13, 14]. Кроме того, уровень NfL у младенцев, перенёвших терапевтическую гипотермию по поводу поражения ЦНС, был значительно выше у детей с неблагоприятными изменениями головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии по сравнению с пациентами без этих изменений [15].

Способ родоразрешения не влияет на уровень НФ в сыворотке и ЦСЖ: в небольшой когорте новорождённых на 2-е сутки жизни уровни тяжёлых цепей НФ не отличались у детей, рождённых естественным путём, и пациентов, рождённых путём кесарева сечения.

В то время как основным источником NfL в сыворотке крови и ЦСЖ считается центральная нервная система, повреждения периферических нейронов могут способствовать увеличению значений NfL, как недавно было обнаружено при изучении периферических невропатий [16]. Работа D.K. Shah и соавт. демонстрирует правомерность идеи о том, что состояние NfL у этих детей может быть результатом, по крайней мере частично, повреждения периферических нейронов [15]. К.Н. Schulpis и соавт. показали, что повышенные уровни маркеров повреждения нейронов NfL и S100B могут быть вызваны компрессией мозга плода во время родов [17, 18].

В исследовании K.S. Evers и соавт. однофакторный анализ выявил сильную обратную зависимость между уровнем NfL в сыворотке (sNfL) и возрастом и весом здорового ребёнка [19]. Похожая возрастная зависимость была недавно описана в когорте неврологически здоровых детей со снижением уровня sNfL у детей старшего возраста. Кроме того, в возрасте 10–15 лет уровни sNfL, по-видимому, находятся на самом низком уровне, а после юношеского возраста увеличиваются линейным образом до возраста примерно 60 лет, в более старшем возрасте sNfL росла гораздо быстрее [20, 21].

Таким образом, в течение всего жизненного цикла уровень лёгких цепей сНФ, снижаясь от высоких уров-

ней у новорождённых до позднего детства, а затем неуклонно повышаясь, представляет собой U-образную кривую. Возможным объяснением высокого уровня sNfL у новорождённых является развивающийся мозг с высоким оборотом нейронов и специализированной системой тубуло-эндоплазматического ретикула для транспорта белков. Судя по тому, что сосуды головного мозга у младенцев более хрупкие, чем у взрослых, это может означать, что развивающийся мозг более уязвим. В целом, уровень sNfL, по-видимому, отражает значительный рост мозга до подросткового возраста, за которым следует потеря нейронов, что связано с нормальным старением. Однако данные о половых различиях в sNfL отсутствуют [19].

М.С. Reinert и соавт. подчёркивают, что у здоровых детей уровни sNfL ниже, чем у взрослых здоровых когорт, описанных в литературе [21]. Уровни sNfL у здоровых взрослых людей зависят от возраста и ежегодно увеличиваются на 2,2%. В исследовании также была показана зависимость от возраста, но с более высокими уровнями sNfL у здоровых детей младшего возраста. Это может отражать миграцию клеток и клеточную дифференциацию, включая процессы ремоделирования нейронов в развивающемся мозге.

В клинических исследованиях есть единичные данные об использовании НФ крови как маркеров СМА.

С.Р.Р. Alves и соавт. отмечают, что повышенные уровни НФ обратно пропорциональны количеству копий *SMN2* [22]. Максимальный уровень pNfH, наблюдаемый у здоровых младенцев, составлял 1000 пг/мл, в то время как у пациентов с СМА наблюдался широкий диапазон уровней до 30 000 пг/мл. При этом дети с 2 или 3 копиями *SMN2* имели более высокие уровни pNfH, чем здоровые младенцы или пациенты с СМА с 4 копиями *SMN2*. В среднем у пациентов с 2 копиями *SMN2* уровень pNfH был выше в 19,3 раза, с 3 копиями — в 12,3, с 4 копиями — в 4,8. Пиковые уровни pNfH у младенцев с 2 копиями *SMN2* в основном наблюдались с самого раннего возможного момента исследования до 6-месячного возраста, в то время как для младенцев с 3 копиями *SMN2* характерна более изменчивая динамика с пиковыми уровнями в период от 3 мес до 1 года.

С.Р.Р. Alves и соавт. сравнили уровни NfL у пациентов с СМА и здоровых новорождённых контрольной группы [22]. Максимальный уровень NfL в контроле составлял 20 пг/мл, у пациентов с СМА — 1100 пг/мл. У пациентов с СМА с 2 копиями *SMN2* уровень NfL был выше, чем у здоровых и пациентов с СМА с 4 или 3 копиями *SMN2*. У пациентов с 2 копиями *SMN2* содержание NfL было выше, чем в контроле, в 20,1 раза, с 3 копиями *SMN2* — в 9,1 раза, с 4 копиями *SMN2* — в 3,7 раза. Таким образом, продемонстрировано, что циркулирующие концентрации pNfH и NfL в первые месяцы жизни пациентов с СМА повышены и обратно коррелируют с количеством копий *SMN2*.

В работе С. Spicer и соавт. указано, что уровень NfH в крови чувствительно реагировал на эффективное лечение препаратами антисмысловых нуклеотидов у мышей с тяжёлой СМА I типа [23]. Однако этот ответ был недолгим, и вскоре после этого уровень NfH восстановился, даже несмотря на то, что фенотипы болезни, включая выживаемость и моторные функции, продолжили улучшаться у мышей, получивших лечение.

Аналогичное явление зарегистрировано у здоровых детей и у детей с СМА, у которых уровень pNfH в крови, по-видимому, снижается с возрастом. Медианный уровень pNfH у детей с симптомами СМА (< 1 года; 15 400 пг/мл) был примерно в 10 раз выше, чем у детей контрольной группы того же возраста без неврологических заболеваний (1510 пг/мл). У здоровых детей уровень снизился более чем на 90% (группа детей до 1 года и группа детей от 1 года до 18 лет) — до 124,5 пг/мл. Концентрация pNfH в крови также снижалась с течением времени у пациентов с СМА, получавших нусинерсен и имитацию контроля, хотя в группе, получавшей нусинерсен, уровень pNfH снижался быстрее, в то время как в группе ложного контроля он демонстрировал постепенное снижение в течение всего периода исследования. Точно так же уровни белка NfH демонстрировали динамическую экспрессию с течением времени и резкое снижение во время раннего постнатального развития как у контрольных мышей, так и у мышей с СМА [23].

В.Т. Darras и соавт. отмечают, что у детей с СМА уровень НФ в крови и/или ЦСЖ значимо повышен, в то время как после проведения патогенетической терапии препаратом нусинерсен он достоверно снижается [11]. Авторы приводят данные о том, что уровни pNfH в плазме повышены у участников с инфантильной СМА по сравнению с контрольной группой того же возраста. Уровень pNfH до лечения коррелирует с клиническими характеристиками, позволяющими прогнозировать тяжесть заболевания. Лечение нусинерсеном вызывает резкое снижение уровня pNfH в течение 2 мес после начала приёма с его последующей относительной стабилизацией.

Динамика концентрации pNfH с течением времени при СМА с инфантильным началом также различается. В исследовании В.Т. Darras и соавт. уровни pNfH снизились примерно на 60% за 10 мес исследования у участников, не получавших терапию [11]. Неуклонное снижение pNfH также отмечалось у участников с инфантильным началом СМА и прогрессирующим снижением моторных функций, получавших плацебо-контроль. Это снижение может представлять собой любой из возможных вариантов, включая гибель двигательных нейронов и/или аксонов, прогрессирование состояния двигательных нейронов в нефункциональное, но обратимое состояние, переход от активной к подострой фазе заболевания, снижение продукции pNfH, и/или изменение механизмов высвобождения

pNfH, и/или изменение способов синтеза. Эти изменения pNfH в плацебо-контрольной группе могут доказывать факт того, что нейродегенерация наиболее активна в дебюте клинического заболевания. Раннее повышение уровня pNfH позволяет также предположить, что его уровень может быть повышен у бессимптомных детей, например, выявленных во время скрининга новорождённых, что указывает на лежащий в основе дегенеративный процесс. Следовательно, терапию нужно инициировать как можно раньше. У пациентов, у которых во время скрининга новорождённых было выявлено ≥ 4 копий *SMN2*, мониторинг уровня pNfH может помочь принять решение о подходящем времени для начала терапии. Таким образом, уровень pNfH в плазме повышен у младенцев с СМА. Лечение нусинерсеном связано со значительным снижением уровня pNfH с последующей относительной стабилизацией.

В исследовании Finkel R.S. и соавт. была проанализирована взаимосвязь между уровнями нусинерсена в спинномозговой жидкости и pNfH в плазме с использованием данных 93 участников с СМА с инфантильным началом и 2 копиями генов *SMN2* из исследований CS3A (NCT01839656) и ENDEAR (NCT02193074) [24]. Применяли три различных режима дозирования нусинерсена. Установлено, что более высокие уровни нусинерсена в спинномозговой жидкости соответствовали большему процентному снижению уровней белков pNfH в плазме. Более высокие дозы нусинерсена, вводимые интратекально, напрямую коррелировали с большей клинической эффективностью, что соответствовало изменениям показателя CHOP INTEND по сравнению с исходным уровнем. Эти данные указывают на дозозависимость между уровнями нусинерсена в спинномозговой жидкости и ответом на лечение, а также достоверно коррелируют со снижением уровня pNfH в крови.

C.R.R. Alves и соавт. подчеркивают, что уровни НФ снижались быстрее в когорте детей, получающих терапию нусинерсеном по сравнению с когортой, не получавшей лечения [22]. Однако у пациентов, получавших монотерапию онасемногеном абепарвовексом, наблюдалось значительное повышение уровня НФ независимо от количества копий *SMN2*. Несмотря на значительное повышение уровня НФ в ближайший период после лечения, 6 из 7 детей развиваются нормально и продолжают приобретать соответствующие возрасту двигательные навыки. Напротив, у младенцев с симптомами СМА, получавших нусинерсен, а затем онасемноген абепарвовекс в течение короткого промежутка времени после этого, не наблюдалось повышения уровня НФ.

Повышенный уровень НФ, наблюдаемый при применении онасемногена абепарвовекса, и его отсутствие у детей первого года жизни, получавших нусинерсен, могут указывать на защитный эффект сопутствующей терапии в критический период уязвимости к острой

денервации по сравнению с пациентами, не получавшими лечения.

Alves C.R.R. et al. утверждают, что начало лечения нусинерсеном связано с быстрым снижением уровней рNfH и NfL, а внутривенная генная терапия онасемногеном абепаровеком связана с увеличением уровней НФ в сыворотке. Предварительное лечение младенцев нусинерсеном, по-видимому, предотвращает или уменьшает повышенную концентрацию НФ [22].

De Vivo D.C. et al. считают, что уровни рNfH, измеренные после нагрузочной дозы нусинерсена, могут предсказать будущие двигательные функции, такие как самостоятельная ходьба [25].

Таким образом, быстрое снижение уровней НФ (как лёгких, так и тяжёлых цепей) указывает на их ценность как потенциального биомаркера ответа на терапию СМА. Белки НФ были исследованы в качестве потенциальных биомаркеров нескольких заболеваний, характеризующихся повреждением и дегенерацией аксонов.

Поскольку в настоящее время не разработаны инструментальные и лабораторные методики, которые позволили бы дать объективную оценку динамике СМА I типа на фоне лечения, важным является определение нейрофизиологических и биохимических маркеров заболевания. Изучение НФ (тяжёлых, средних, лёгких цепей), по мнению многих исследователей, является перспективным методом оценки тяжести СМА, позволяет определить степень эффективности патогенетической терапии, а также в какой-то мере прогнозировать её результат (например, развитие таких моторных навыков, как самостоятельная ходьба).

ЛИТЕРАТУРА

- Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Lehman K.J., McCollly M., Lowes L.P., Alfano L.N., et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparovector in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol.* 2021; 78(7): 834–41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
- Calucho M., Bernal S., Alías L., March F., Venceslá A., Rodríguez-Álvarez F.J., et al. Correlation between SMA type and SMN₂ copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(3): 208–15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
- Friese J., Geitmann S., Holzwarth D., Müller N., Sassen R., Baur U., et al. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparovector – a single centre experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021; 8(2): 209–16. <https://doi.org/10.3233/jnd-200593>
- Wirth B., Herz M., Wetter A., Moskau S., Hahnen E., Rudnik-Schöneborn S., et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64(5): 1340–56. <https://doi.org/10.1086/302369>
- Ferreira-Atuesta C., Reyes S., Giovanonni G., Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 642384. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.642384>
- Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., Piehl F., Sormani M.P., Gattlinger T., et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018; 14(10): 577–89. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
- Yuan A., Nixon R.A. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 689938. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689938>
- Hviid C.V.B., Knudsen C.S., Parkner T. Reference interval and pre-analytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2020; 80(4): 291–5. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1730434>
- Воробьева А.А., Иванова М.В., Фоминых В.В., Захарова М.Н., Зигангирова Н.А., Гуляева Н.В. Биомаркеры рассеянного склероза (обзор и собственные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013; 113(10-2): 23–31. <https://elibrary.ru/rtekrh>
- Gafson A.R., Barthélemy N.R., Bomont P., Carare R.O., Durham H.D., Julien J.P., et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020; 143(7): 1975–98. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa098>
- Darras B.T., Crawford T.O., Finkel R.S., Mercuri E., De Vivo D.C., Oskoui M., et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6(5): 932–44. <https://doi.org/10.1002/acn3.779>
- Matsushige T., Inoue H., Fukunaga S., Hasegawa S., Okuda M., Ichiyama T. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J. Neurol. Sci.* 2012; 321(1-2): 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.043>
- Douglas-Escobar M., Yang C., Bennett J., Shuster J., Theriaque D., Leibovici A., et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2010; 68(6): 531–6. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181f85a03>
- Toorell H., Zetterberg H., Blennow K., Savman K., Hagberg H. Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(18): 2468–72. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344964>
- Shah D.K., Ponnusamy V., Evanson J., Kapellou O., Ekitizidou G., Gupta N., et al. Raised plasma neurofilament light protein levels are associated with abnormal MRI outcomes in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Front. Neurol.* 2018; 9: 86. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00086>
- Sandelius A., Zetterberg H., Blennow K., Adutori R., Malaspina A., Laura M., et al. Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology.* 2018; 90(6): e518–24. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004932>
- Schulpiis K.H., Margeli A., Akalestos A., Vlachos G.D., Partsinevellos G.A., Papastamataki M., et al. Effects of mode of delivery on maternal-neonatal plasma antioxidant status and on protein S100B serum concentrations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2006; 66(8): 733–42. <https://doi.org/10.1080/00365510600977737>
- Depoorter A., Neumann R.P., Barro C., Fisch U., Weber P., Kuhle J., et al. Neurofilament light chain: blood biomarker of neonatal neuronal injury. *Front. Neurol.* 2018; 9: 984. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00984>
- Evers K.S., Hügli M., Fouzas S., Kasser S., Pohl C., Stoecklin B., et al. Serum neurofilament levels in children with febrile seizures and in controls. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 579958. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.579958>
- Khalil M., Pirpamer L., Hofer E., Voortman M.M., Barro C., Lepert D., et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 812. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14612-6>
- Reinert M.C., Benkert P., Wuertel J., Michalak Z., Ruberte E., Barro C., et al. Serum neurofilament light chain is a useful biomarker in pediatric multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e749. <https://doi.org/10.1212/nni.0000000000000749>
- Alves C.R.R., Petrillo M., Spellman R., Garner R., Zhang R., Kiefer M., et al. Implications of circulating neurofilaments for spinal muscular atrophy treatment early in life: A case series. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021; 23: 524–38. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.10.011>
- Spicer C., Lu C.H., Catapano F., Scoto M., Zaharieva I., Malaspina A., et al. The altered expression of neurofilament in mouse models and patients with spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8(4): 866–76. <https://doi.org/10.1002/acn3.51336>

24. Finkel R.S., Ryan M.M., Pascual Pascual S.I., Day J.W., Mercuri E., De Vivo D.C., et al. Scientific rationale for a higher dose of nusinersen. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022; 9(6): 819–29. <https://doi.org/10.1002/acn3.51562>
 25. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., Hwu W.L., Crawford T.O., Finkel R.S., et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(11): 842–56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- ## REFERENCES
1. Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Lehman K.J., McCollly M., Lowes L.P., Alfano L.N., et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol.* 2021; 78(7): 834–41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
 2. Calucho M., Bernal S., Alías L., March F., Venceslá A., Rodríguez-Álvarez F.J., et al. Correlation between SMA type and SMN₂ copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(3): 208–15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
 3. Friese J., Geitmann S., Holzwarth D., Müller N., Sassen R., Baur U., et al. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec – a single centre experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021; 8(2): 209–16. <https://doi.org/10.3233/jnd-200593>
 4. Wirth B., Herz M., Wetter A., Moskau S., Hahnen E., Rudnik-Schöneborn S., et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64(5): 1340–56. <https://doi.org/10.1086/302369>
 5. Ferreira-Atuesta C., Reyes S., Giovanonni G., Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 642384. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.642384>
 6. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., Piehl F., Sormani M.P., Gatteringer T., et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018; 14(10): 577–89. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
 7. Yuan A., Nixon R.A. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 689938. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689938>
 8. Hviid C.V.B., Knudsen C.S., Parkner T. Reference interval and pre-analytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2020; 80(4): 291–5. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1730434>
 9. Vorob'eva A.A., Ivanova M.V., Fominykh V.V., Zakharova M.N., Zigangirova N.A., Gulyaeva N.V. Biomarkers in multiple sclerosis (a review and experimental data). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2013; 113(10-2): 23–31. <https://elibrary.ru/rtekrh> (in Russian)
 10. Gafson A.R., Barthélemy N.R., Bomont P., Carare R.O., Durham H.D., Julien J.P., et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020; 143(7): 1975–98. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa098>
 11. Darras B.T., Crawford T.O., Finkel R.S., Mercuri E., De Vivo D.C., Oskoui M., et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6(5): 932–44. <https://doi.org/10.1002/acn3.779>
 12. Matsushige T., Inoue H., Fukunaga S., Hasegawa S., Okuda M., Ichiyama T. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J. Neurol. Sci.* 2012; 321(1-2): 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.043>
 13. Douglas-Escobar M., Yang C., Bennett J., Shuster J., Theriaque D., Leibovici A., et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2010; 68(6): 531–6. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181f85a03>
 14. Toorell H., Zetterberg H., Blennow K., Savman K., Hagberg H. Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(18): 2468–72. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344964>
 15. Shah D.K., Ponnusamy V., Evanson J., Kapellou O., Ekitzidou G., Gupta N., et al. Raised plasma neurofilament light protein levels are associated with abnormal MRI outcomes in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Front. Neurol.* 2018; 9: 86. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00086>
 16. Sandelius A., Zetterberg H., Blennow K., Adiutori R., Malaspina A., Laura M., et al. Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology.* 2018; 90(6): e518–24. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004932>
 17. Schulpis K.H., Margeli A., Akalestos A., Vlachos G.D., Partsinevellos G.A., Papastamataki M., et al. Effects of mode of delivery on maternal-neonatal plasma antioxidant status and on protein S100B serum concentrations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2006; 66(8): 733–42. <https://doi.org/10.1080/00365510600977737>
 18. Depoorter A., Neumann R.P., Barro C., Fisch U., Weber P., Kuhle J., et al. Neurofilament light chain: blood biomarker of neonatal neuronal injury. *Front. Neurol.* 2018; 9: 984. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00984>
 19. Evers K.S., Hügli M., Fouzas S., Kasser S., Pohl C., Stoecklin B., et al. Serum neurofilament levels in children with febrile seizures and in controls. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 579958. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.579958>
 20. Khalil M., Pirpamer L., Hofer E., Voortman M.M., Barro C., Lepert D., et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 812. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14612-6>
 21. Reinert M.C., Benkert P., Wuerfel J., Michalak Z., Ruberte E., Barro C., et al. Serum neurofilament light chain is a useful biomarker in pediatric multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e749. <https://doi.org/10.1212/nni.0000000000000749>
 22. Alves C.R.R., Petrillo M., Spellman R., Garner R., Zhang R., Kiefer M., et al. Implications of circulating neurofilaments for spinal muscular atrophy treatment early in life: A case series. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021; 23: 524–38. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.10.011>
 23. Spicer C., Lu C.H., Catapano F., Scoto M., Zaharieva I., Malaspina A., et al. The altered expression of neurofilament in mouse models and patients with spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8(4): 866–76. <https://doi.org/10.1002/acn3.51336>
 24. Finkel R.S., Ryan M.M., Pascual Pascual S.I., Day J.W., Mercuri E., De Vivo D.C., et al. Scientific rationale for a higher dose of nusinersen. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022; 9(6): 819–29. <https://doi.org/10.1002/acn3.51562>
 25. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., Hwu W.L., Crawford T.O., Finkel R.S., et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(11): 842–56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>