Milli Nevrologiya Jurnalı № 1 (23) 2023, səh. 18-27 https://doi.org/10.61788/njn.v1i23.02

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

[1]Алиев Р.Р.*, [2]Ширалиева Р.К.

[1]Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра неврологии, Баку, Азербайджан;
[2]Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.Алиева, кафедра неврологии и клинической нейрофизиологии, Баку, Азербайджан

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунно-воспалительным заболеванием, вызывающим обширную нейродегенерацию в центральной нервной системе. Распространенность РС растет во всем мире, и причина заболевания до сих пор не ясна. Тем не менее, изучена роль ряда факторов в формировании РС. К ним относятся генетические факторы, раса и этническая принадлежность, инфекция вируса Эпштейна-Барра, географическая широта, воздействие ультрафиолетовых лучей, миграция, низкий уровень витамина D в крови, женский пол, питание, ожирение, курение, профессиональное воздействие токсичных веществ, стресс, инфекция, вызванная бактериями mycoplasma pneumonia и т. д. В предлагаемом обзоре литературы обсуждены исследования, посвященные изучению и профилактике факторов риска РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, факторы риска, профилактика, вирус Эпштейна-Барра, курение, витамин Д, ожирение.

Рассеянный склероз (РС) относится к группе демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и является хроническим аутоиммунно-воспалительным заболеванием, вызывающим обширную нейродегенерацию [67, 104]. Распространенность РС продолжает расти во всем мире, и причина заболевания до сих пор не ясна [9, 19, 95]. Тем не менее, изучена роль ряда факторов в формировании РС. К ним относятся генетические факторы, раса и этническая принадлежность, инфекция вируса Эпштейна-Барра, географическая широта, воздействие ультрафиолетовых лучей (солнечные дни), миграция, низкий уровень витамина D в крови, женский пол, питание, ожирение, курение, профессиональное воздействие токсичных веществ, стресс, инфекция, вызванная бактериями mycoplasma pneumonia и т. д. [1, 9, 17, 20, 54, 57, 66, 74]. В предлагаемом обзоре литературы обсуждены исследования, посвященные изучению и профилактике факторов риска РС.

Генетические факторы имеют большое значение в формировании РС [11, 27, 39, 97, 101]. Главный комплекс гистосовместимости РС (Major Histocompability Complex, MHC) или человеческие лейкоцитарные антигены (Human Leukocyte Antigens, HLA) известны с 70-х годов прошлого века [27]. Ряд высокочувствительных генов описан в области MHC на хромосоме 6p21. [27]. В результате объединения геномов с микросателлитными маркерами и исследований сцепления генов-кандидатов, кластеры HLA на хромосоме 6p21 определяются как самый сильный генетический локус РС [39]. В результате ряда исследований обнаружено, что РС имеет особый высокочувствительный локус – локус HLA-DRB1*15:01. Этот локус, наряду с другими менее важными локусами, считается главным фактором риска развития РС [97, 101]. Кроме того, также локусы HLA-DQB1*06:06 и HLA-DQA1*01:02 были идентифицированы как важные локусы, связанные с РС [11].

Исследования, проводимые на генетическом уровне показали, что предрасположенность к развитию РС различна среди разных рас и этнических групп. РС чаще встречается у людей европейского происхождения, чем у азиатских и африканских популяций [1, 42, 61]. Это отличие проявляется даже при проживании в одном и том же географическом регионе [67]. По данным исследований, проведенных в России, РС у коренных народов, проживающих на Кавказе, в Сибири, Якутии и других регионах, встречается реже, чем у этнических русских. Но в последнее время распространенность РС увеличивается даже у этих народов [15, 104, 105].

Семейные исследования РС показали, что при наличии у одного из монозиготных близнецов РС, у другого риск развития заболевания увеличивается на 25-30% по сравнению с общей популяцией, а у дизиготных близнецов всего на 5%. С другой стороны, известно, что примерно у 20% пациентов по крайней мере один родственник страдает РС. Среди родственников первой степени больного РС риск развития этого забо-

*e-mail: drrahimaliyev@gmail.com

левания возрастает на 0,1-5% для брата или сестры и на 2% для родителей или детей пациента. Хотя этот риск снижается (до 1%) для родственников второй или третьей степени родства, по сравнению с общей популяцией он остается высоким (0,1-0,2%) [1, 42, 61, 99].

РС чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Хотя в исследованиях, проведенных в начале XX века показано, что соотношение женщин и мужчин при РС составляло 1:1, последующие исследования подчеркнули увеличение этого показателя до соотношения 2-3,5:1 [2, 19, 28, 46, 65, 68]. Причиной того, что РС чаще встречается у женщин, являются физиологические особенности женского организма, главным образом гормональный статус [83]. С другой стороны, рост употребления табака среди женщин, коммерциализация контрацептивов в последние годы и другие неизвестные эпигенетические факторы могут привести к увеличению РС среди женщин. Тем не менее, влияние какого-либо фактора окружающей среды на это увеличение достоверно не доказано [67].

Исследования, проведенные в течение десятилетий показали, что заболеваемость, распространенность и смертность от РС различаются в нескольких географических регионах. По направлению к полюсу как в северном, так и в южном полушариях распространенность РС увеличивается. Так, по сравнению с экватором, распространенность РС до 10 раз выше к северу и югу на географической широте 60° [80, 86]. С учетом коррекции по времени увеличение географической широты на 1° увеличивает распространенность РС на 5,27 случаев на 100000 населения (стандартизованная по возрасту распространенность возрастает на 4,34/100000 случаев) [86]. Увеличение географической широты приводит к изменению воздействия ряда факторов окружающей среды, особенно к уменьшению действия ультрафиолетовых лучей, что влияет на снижение уровня витамина D в организме. Поскольку в большинстве популяций до 95% витамина D вырабатывается в результате воздействия ультрафиолетовых лучей категории В (УФ-В) на предшественники этого витамина в коже [58, 85]. Повышенная восприимчивость к РС, связанная с низким уровнем витамина D, снижением потребления витамина D, сокращением времени пребывания на открытом воздухе, генетическим полиморфизмом, приводящим к низким уровням витамина D, указывает на то, что этот витамин имеет отношение к образованию РС [12, 87, 100]. По мнению других исследователей, хотя связь между снижением воздействия УФ-В-излучения (соответственно, более низкого уровня витамина D в крови) и риском развития РС доказана достаточными исследованиями, существует мало доказательств того, что увеличение потребления витамина D или воздействия УФ-В снижает риск РС на индивидуальном или популяционном уровне. Это вероятно связано с появлением симптомов РС после длительного латентного или продромального периода [80]. По этой причине в регионах с малым количеством солнечных дней и низким уровнем витамина D следует изучить в более масштабных исследованиях связь между потреблением витамина D в виде пищевых добавок и риском РС с целью профилактики РС.

Роль витамина D в снижении количества атак РС была показана в нескольких исследованиях [4]. И что интересно, что уровень витамина D высок весной и летом, когда количество атак РС достигает своего пика. Таким образом, существует «парадокс времен года», когда меньше количества атак РС, уровень витамина D низкий. Атаки должны быть меньше весной и летом, в сезоны, когда уровень витамина D высок, но некоторые исследования говорят об обратном [43, 88]. Этот парадокс можно объяснить уровнем мелатонина, являющегося дополнительным регулятором иммунного ответа при РС. Уровень мелатонина зависит от продолжительности дня, связанной с временем года [22].

В связи с более низким уровнем мелатонина, ночные смены повышают риск аутоиммунных заболеваний (в том числе риск РС) [33, 81]. У людей в возрасте от 20 лет ночные смены повышают риск РС в 1,7 раза [29]. Причиной этого является нарушение циркадных ритмов, недосыпание и снижение секреции мелатонина [22]. Благодаря ряду исследований выяснилось, что, риск РС можно прогнозировать на основании уровня мелатонина в крови. Также прием мелатонина ослабляет воспалительные процессы у

больных РС. По результатам исследования Nurses' Health Study было установлено, что продолжительность ночных смен может играть роль в патогенезе РС. Такой вывод был сделан при исследовании медсестер, работающих в ночные смены 3 и более в месяц на протяжении более 20 лет. Помимо ночных смен, другие причины нарушений циркадных ритмов и сна – освещение в ночное время, использование смартфонов, планшетов и других устройств с экраном с подсветкой в ночное время подростками и молодыми людьми могут увеличить риск развития РС у лиц с высоким риском РС (или у людей с генетическая предрасположенность к РС). [71].

Миграционные исследования установили связь РС с влиянием внешних факторов и показали, что факторы окружающей среды оказывают больше влияния, чем генетические [19, 53]. Хотя миграция из регионов с низким уровнем риска в регионы с высоким риском не увеличивает риск РС у взрослых, дети этих мигрантов, родившиеся в регионах с высоким риском, имеют более высокий риск РС. [19]. Также, по данным другого исследования, возникновение этой миграции в детстве приводит к тому, что риск РС уравнивается с риском у тех, кто родился и живет в регионе повышенного риска. [84]. При миграции из региона высокого риска в регион низкого риска, если миграция произошла в детстве (<15 лет), риск заболевания еще больше снижается. Это показывает, что риск заражения РС, вероятно, формируется в первые две декады жизни [23]. В результате этих научных трудов, вероятно, что проведение новых исследований, направленных на профилактику факторов окружающей среды, могут быть эффективными [19].

В результате исследования 2,3 миллиона иммигрантов в канадском регионе Онтарио выяснилось, что РС встречается реже у иммигрантов, чем у коренного населения. После миграции у 1500 человек диагностировали РС. Риск развития РС у мужчин был выше, чем у женщин. В результате этого исследования также показано, что продолжительность проживания иммигранта в регионе повышенного риска и возраст на момент миграции влияют на риск развития РС [79].

Помимо перечисленных выше факторов, в риск развития РС в зависимости от градиента географической широты вовлечен вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) и даже изменения магнитного поля [86].

Согласно гигиенической гипотезе, воздействие на организм различных патогенных факторов (гельминтов, болезнетворных микроорганизмов и др.) и кишечной микрофлоры в раннем детстве способствует укреплению иммунной системы а в более поздний период защищает человека от аутоиммунно-аллергических заболеваний [5, 77, 82, 89]. После детского возраста первый контакт с некоторыми вирусами этих патогенных микроорганизмов может спровоцировать РС [5]. Данные о риске развития РС у лиц, выросших с высокими санитарными нормами в детстве, появилась еще в 1966 году. Гигиеническая гипотеза привела к ряду исследований, направленных на выявление инфекционного фактора развития РС [1]. РС редко встречается в развивающихся странах и увеличивается с более высоким социально-экономическим статусом, образованием и анамнезом инфекционного мононуклеоза [8].

В результате ряда исследований было установлено, что ВЭБ повышает риск развития РС [12, 14, 100]. У людей с истинно отрицательным результатом на ВЭБ имеют очень низкий риск развития РС, они считаются защищенными от РС [5, 69]. Преимущественно ВЭБ передается через слюну и за счет В-лимфоцитов остается латентным в организме. ВЭБ считается маркером детской гигиены. В США и Западной Европе почти половина детей в возрасте до 5 лет заражаются ВЭБ (при совместном использовании игрушек и других путях обмена слюны), и инфекция обычно протекает бессимптомно (у лиц, инфицированных ВЭБ в детстве, риск развития РС в 15 раз выше, чем у ВЭБ-отрицательных лиц [6, 8]). Риск заражения снижается до пубертатного и подросткового возраста, но затем заново резко повышается (у тех, кто инфицирован ВЭБ в подростковом возрасте и позже, риск развития РС в 30 раз выше, чем у ВЭБ-отрицательных лиц [6, 8, 55]). У больных с РС высокий уровень антител к ВЭБ. По мере увеличения титра антител возрастает риск развития

РС [56]. Симптоматический ВЭБ (инфекционный мононуклеоз) увеличивает риск РС в 2-2,3 раза [7, 8, 31, 92].

Исследование 2 576 011 человек, родившихся в Дании с 1971 по 2018 год, показало, что наличие сестры или брата на 0-2 года моложе снижает риск РС на 25% по сравнению с теми, у кого его нет, а наличие второй сестры или брата на 6-8 лет моложе снижает риск РС на 30%. Причиной этого, скорее всего, является заражение ВЭБ в более раннем детстве и отсутствием развития инфекционного мононуклеоза [78].

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция у взрослых обычно протекает бессимптомно и с увеличением возраста частота серопозитивных случаев увеличивается. Хотя некоторые исследования отрицают связь между ЦМВ и риском РС, некоторые исследования показали, что люди с серопозитивной ЦМВ инфекцией являются защищенными от РС. Но защитная роль ЦМВИ неясна и сомнительна [1, 90].

Активное и пассивное курение – важные факторы риска РС и риск увеличивается прямо пропорционально дозе употребляемого табака [1, 12, 30, 34, 66]. Употребление табака связано с эпигенетическим механизмом, таким как метилирование ДНК (мДНК) в иммунных клетках крови [60]. В общем, предполагается, что эпигенетические изменения, выявляемые в клетках иммунной системы и ЦНС, играют роль в процессах, лежащих в основе формирования и прогрессирования РС [21, 50, 51, 52]. Курение – это единственный известный модифицируемый фактор риска, который связан с тяжестью РС. [45, 94].

В целом долгосрочные исследования Nurses' Health Study где приняли участие в общей сложности 238 371 женщин в возрасте от 25 до 55 лет, обнаружили, что женщины, которые выкуривали более 25 пачек сигарет в год, имели риск развития РС более чем на 70% по сравнению с женщинами, которые никогда не курили [38]. Хотя другие исследования подтвердили более высокий риск РС среди курящих женщин (в 1,6 раза выше риск РС), среди курящих мужчин по сравнению с некурящими этот риск выше в 2,7 раза [35, 59, 76, 91]. В другом исследовании отмечено, что у курильщиков риск РС в 1,5 раза выше, и что среди лиц, подвергающихся пассивному курению, риск РС выше, чем среди тех, кто не подвержен этому процессу [102]. В результате исследования, проведенного в Канаде, было показано, что соотношение женщин и мужчин среди курильщиков за последние десятилетия увеличилось и этот рост объясняется не ростом курения среди женщин, а снижением курения среди мужчин. При сочетании этих показателей с относительным риском РС, связанного с курением обнаружили, что соотношение женщин и мужчин в случаях РС было выше, чем ожидалось [70].

В то же время курение ускоряет прогрессирование РС. По сравнению с никогда не курившими людьми переход рецидивирующего РС в прогрессирующий РС происходит быстрее у курильщиков [32, 66].

Риск развития РС высок у девочек, страдающих ожирением с детства [64]. Доказано, что этот риск РС выше у детей с ожирением в возрасте около 10 лет [98]. Связь ожирения с риском РС у взрослых неубедительна [1, 98] и индекс массы тела, как независимый фактор риска, не увеличивает риск РС [5].

Увеличение ожирения риска РС связано с рядом механизмов: повышение уровня провоспалительных медиаторов в жировой ткани связанный с ожирением лептином, снижение биодоступности витамина D ожирением [44]. Ряд исследований показали, что ожирение является независимым фактором, повышающим риск РС [5]. Исследование Nurses' Health Study I и II показало, что среди 18-летних женщин в Соединенных Штатах те, кто страдал ожирением, имели в 2,25 раза более высокий риск развития РС, чем те, кто не страдал ожирением [63]. В результате исследований, проведенных в Швеции и Дании, было замечено, что ожирение в детском возрасте увеличивает риск РС у обоих полов [37, 62].

В проспективном исследовании, проведенном в Дании с участием 56 867 человек, наблюдавшихся в среднем в течение 20,4 лет, не было обнаружено влияния качества питания на риск РС. Также курение не влияло на эту взаимосвязь [73].

Потребление соли среди населения значи-

тельно возросло за последние десятилетия. Современный человек потребляет во много раз больше соли, чем требуется. Ряд исследований и экспериментов in vitro обнаружили связь между чрезмерным потреблением соли и высоким риском РС [1, 41].

Кофеин – помимо того, что является антагонистом аденозиновых рецепторов, расположенных в нейрональных и глиальных клетках, связывается с аденозиновыми рецепторами и оказывает противовоспалительное действие [1, 3]. У людей, потребляющих более 900 мл кофе в день, риск РС снижается примерно на 30% [36].

Существует дозозависимая обратная корреляция между риском РС и употреблением алкоголя. В результате исследования, проведенного в Дании, выяснилось, что женщины, которые пьют небольшое количество алкоголя, имеют на 44% меньший риск развития РС, чем женщины, которые вообще не употребляют алкоголь. Хотя такая связь установлена и у мужчин, достоверность была не такой сильной, как у женщин [93]. Особенно содержащийся в красном вине ресвератрол предотвращает воспалительные заболевания за счет снижения общего уровня провоспалительных цитокинов в плазме [13].

В некоторых научных трудах была исследована связь между травматическими повреждениями и риском РС. Хотя многие из этих исследований включают травмы головы и спинного мозга, предметом исследований также была связь между травмами тела, хирургическими операциями (тонзиллэктомия, аденоидэктомия и др.), люмбальной пункцией, спинальной анестезией, поражением электрическим током и падениями с высоты с риском РС [10, 16, 24, 26, 72, 103]. Хотя взаимосвязь между травматическими повреждениями и риском РС обсуждается уже много лет, достоверных и статистически обоснованных доказательств не было представлено [96].

Результаты метаанализа, проведенного L.Belbasis и соавт. отрицают связь ряда вакцин, биохимических факторов, таких как зубная амальгама, аллергии, экземы и других патологических состояний, с риском развития РС [12].

В исследовании, проведенном T.Riise и соавторами на обеих когортах медсестер исследования Nurses' Health Study I и II, не было обнаружено связей между воздействием острых стрессовых ситуаций дома, физическим насилием в детстве и подростковом возрасте, а также неоднократным сексуальным насилием с риском развития РС [75].

Ряд исследований, включая метаанализ, подтвердили, что грудное вскармливание в течение первых 2 лет жизни с небольшим защитным эффектом снижает риск РС [40].

Микрофлора кишечника связана с клетками иммунной системы. Взаимосвязь нарушения микрофлоры кишечника с риском развития РС показана в ряде исследований [25]. Также в исследованиях последних лет изучается роль легочной микрофлоры в риске развития РС [49].

Кроме того, в ряде исследований показана связь между месяцем рождения [18] и риском развития РС при использовании контрацептивов [47]. Но данные исследования требуют дальнейшего расширения.

По результатам исследования, проведенного в Германии 19% впервые выявленных пациентов с РС (средняя длительность заболевания 4 мес.) курили, 15% страдали ожирением и 36% не вели физически активный образ жизни. В основном пациенты не соблюдали общепринятую здоровую диету (употребление фруктов, овощей и жирной рыбы) [48].

Итак, в представленной обзорной статье были рассмотрены факторы риска РС и защитные факторы РС. В сочетании с генетическими факторами факторы окружающей среды играют важную роль в развитии РС. Коррекция модифицируемых факторов риска, пропаганда поведения, направленная на профилактику РС, у людей с высоким риском РС может привести к снижению заболеваемости РС и уменьшению удельного веса прогрессирующих форм РС.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Adamczyk-Sowa M., Gębka-Kępińska B., Kępiński M. Multiple sclerosis – risk factors // Wiadomosci lekarskie, 2020.73 12 cz 1, 2677-2682. Doi: 10.36740/WLek202012122
2. Ahlgren C., Oden A., Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden // Mult Scler 2011, 17: 901–908.
3. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis // Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(4). doi: 10.1101/cshperspect.a028944
4. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, et al. Vitamin

D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression // JAMA Neurol. 2014 Mar;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
5. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection // Ann Neurol. 2007 Apr;61(4):288-99. doi: 10.1002/ana.21117
6. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors // Ann Neurol. 2007 Jun;61(6):504-13. doi: 10.1002/ana.21141
7. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review // J Neuroimmune Pharmacol. 2010 Sep;5(3):271-7. doi: 10.1007/s11481-010-9201-3
8. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis // Expert Rev Neurother. 2013 Dec;13(12 Suppl):3-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865866
9. Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2019. 14(4): e0214738. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214738
10. Bamford CR, Sibley WA, Thies C, Laguna JF, Smith MS, Clark K. Trauma as an etiologic and aggravating factor in multiple sclerosis // Neurology. 1981 Oct;31(10):1229-34. doi: 10.1212/wnl.31.10.1229
11. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study // Lancet Neurol. 2006 Nov;5(11):924-31. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70552-X
12. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3):263-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4
13. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice // Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114(40):10719–10724. doi: 10.1073/pnas.1711233114
14. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis // Science. 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222
15. Boyko A., Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies // Brain Sci. 2020. Vol. 10. no. 5. P. 305. DOI: 10.3390/brainsci10050305
16. Casetta I, Granieri E, Malagù S, Tola MR, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy // Neuroepidemiology. 1994;13(3):120-8. doi: 10.1159/000110369
17. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation // Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct; 17:207-216. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.020
18. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Apr;84(4):427-32. doi: 10.1136/jnnp-2012-303934
19. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review // Eur J Neurol. 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819
20. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: A review // Nutr Neurosci. 2018 Jul;21(6):377-390. doi: 10.1080/1028415X.2017.1303016
21. Ewing E, Kular L, Fernandes SJ, Karathanasis N, et al. Combining evidence from four immune cell types identifies DNA methylation patterns that implicate functionally distinct pathways during Multiple Sclerosis progression // EBioMedicine. 2019 May; 43:411-423. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.042
22. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, et al. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses // Cell 2015;162(6):1338-1352. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.025.
23. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis // Prog Neurobiol. 1995 Nov-Dec; 47(4-5):425-48. PMID: 8966212.
24. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis // Can J Public Health. 2001 Jul-Aug;92(4):281-5. doi: 10.1007/BF03404961
25. Glenn JD, Mowry EM. Emerging Concepts on the Gut Microbiome and Multiple Sclerosis // J Interferon Cytokine Res. 2016 Jun;36(6):347-57. doi: 10.1089/jir.2015.0177
26. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, Seagroatt V. Risk of multiple sclerosis after head injury: record linkage study // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Mar;77(3):351-3. doi: 10.1136/jnnp.2005.077693
27. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review // Immunol Rev. 2012 Jul;248(1):87-103. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01134.x
28. Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms // J Neuroimmunol. 2011; 234(1–2):7–18. Epub 2011/04/09. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.03.003
29. Gustavsen S, Søndergaard HB, Oturai DB, et al. Shift work at young age is associated with increased risk of multiple sclerosis in a Danish population // Mult Scler Relat Disord. 2016;9:104-109. doi: 10.1016/j. msard.2016.06.010.
30. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis // PLoS One. 2011 Jan 13;6(1):e16149. doi: 10.1371/journal.pone.0016149
31. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis // PLoS One. 2010 Sep 1;5(9):e12496. doi: 10.1371/journal.pone.0012496
32. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, Chitnis T, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis // Arch Neurol. 2009 Jul;66(7):858-64. doi: 10.1001/archneurol.2009.122

33. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis // Ann Neurol. 2011 Nov;70(5):733-41. doi: 10.1002/ana.22597
34. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis // Mult Scler. 2011 Jul;17(7):788-93. doi: 10.1177/1352458511399610
35. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis // Neurology. 2009 Sep 1;73(9):696-701. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b59c40
36. Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(5):454-460. doi: 10.1136/jnnp-2015-312176.
37. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women // Mult Scler. 2012 Sep;18(9):1334-6. doi: 10.1177/1352458512436596
38. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis // Am J Epidemiol. 2001 Jul 1;154(1):69-74. doi: 10.1093/aje/154.1.69
39. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review // J Autoimmun. 2015 Nov; 64:13-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010
40. Holz A, Riefflin M, Heesen C, Riemann-Lorenz K, Obi N, Becher H. Breastfeeding and Risk of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // Neuroepidemiology. 2022;56(6):391-401. doi: 10.1159/000526895
41. Hucke S, Eschborn M, Liebmann M, et al. Sodium chloride promotes pro-inflammatory macrophage polarization thereby aggravating CNS autoimmunity // J Autoimmun. 2016;67:90-101. doi: 10.1016/j. jaut.2015.11.001
42. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // Nature. 2011 Aug 10;476(7359):214-9. doi: 10.1038/nature10251
43. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis // J Neurol Sci. 2000 Dec 1;181(1-2):56-64. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00408-1
44. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease // Exp Biol Med (Maywood). 2010 Dec;235(12):1412-24. doi: 10.1258/ebm.2010.010227
45. Klose D, Needhamsen M, Ringh MV, Hagemann-Jensen M, et al. Smoking affects epigenetic ageing of lung bronchoalveolar lavage cells in Multiple Sclerosis // Mult Scler Relat Disord. 2023 Nov; 79:104991. doi: 10.1016/j.msard.2023.104991
46. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis // Nat Rev Neurol 2021;17:676–88.
47. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization // Neurology. 2012 May 29;78(22):1728-35. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825830a9
48. Krause N, Derad C, von Glasenapp B, Riemann-Lorenz K, et al. POWER@MS1 study group. Association of health behaviour and clinical manifestation in early multiple sclerosis in Germany - Baseline characteristics of the POWER@MS1 randomised controlled trial // Mult Scler Relat Disord. 2023 Nov; 79:105043. doi: 10.1016/j.msard.2023.105043
49. Kuhlmann T, Antel J. Multiple sclerosis: 2023 update // Free Neuropathol. 2023 Mar 9;4:4-3. doi: 10.17879/freeneuropathology-2023-4675
50. Kular L, Ewing E, Needhamsen M, Pahlevan Kakhki M, et al. DNA methylation changes in glial cells of the normal-appearing white matter in Multiple Sclerosis patients // Epigenetics. 2022 Nov;17(11):1311-1330. doi: 10.1080/15592294.2021.2020436
51. Kular L, Liu Y, Ruhrmann S, Zheleznyakova G, et al. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis // Nat Commun. 2018 Jun 19;9(1):2397. doi: 10.1038/s41467-018-04732-5
52. Kular L, Needhamsen M, Adzemovic MZ, Kramarova T, et al. Neuronal methylome reveals CREB-associated neuroaxonal impairment in multiple sclerosis // Clin Epigenetics. 2019 May 30;11(1):86. doi: 10.1186/s13148-019-0678-1
53. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress // Brain. 2013 Sep;136(Pt 9):2904-17. doi: 10.1093/brain/awt220
54. Langer-Gould A, Lucas R, Xiang AH, Chen LH, et al. MS Sunshine Study: Sun Exposure But Not Vitamin D Is Associated with Multiple Sclerosis Risk in Blacks and Hispanics // Nutrients. 2018 Feb 27;10(3):268. doi: 10.3390/nu10030268
55. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis // Rev Neurol (Paris). 2016 Jan;172(1):3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26718593.
56. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, Ascherio A. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis // JAMA. 2005 May 25;293(20):2496-500. doi: 10.1001/jama.293.20.2496
57. Liu Z, Zhang TT, Yu J, Liu YL, et al. Excess Body Weight during Childhood and Adolescence Is Associated with the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis // Neuroepidemiology. 2016;47(2):103-108. doi: 10.1159/000450854
58. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination // Neurology. 2011 Feb 8;76(6):540-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820af93d
59. Manouchehrinia A, Huang J, Hillert J, Alfredsson L, et al. Smoking Attributable Risk in Multiple Sclerosis // Front Immunol. 2022 Mar 3;13:840158. doi: 10.3389/fimmu.2022.840158
60. Marabita F, Almgren M, Sjöholm LK, Kular L, et al.

Smoking induces DNA methylation changes in Multiple Sclerosis patients with exposure-response relationship // Sci Rep. 2017 Nov 6;7(1):14589. doi: 10.1038/s41598-017-14788-w. Erratum in: Sci Rep. 2018 Mar 7;8(1):4340.
61. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment // Autoimmun Rev. 2010 Mar;9(5):A387-94. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.010
62. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, Baker JL. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study // Mult Scler. 2013 Sep;19(10):1323-9. doi: 10.1177/1352458513483889
63. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women // Neurology. 2009 Nov 10;73(19):1543-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0
64. Munger KL. Childhood obesity is a risk factor for multiple sclerosis // Mult Scler. 2013 Nov;19(13):1800. doi: 10.1177/1352458513507357
65. O'Connell K, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan C. Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: A prospective population-based study // Mult Scler Relat Disord. 2017 Apr; 13:75-80. doi: 10.1016/j.msard.2017.02.010.
66. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // Nat Rev Neurol. 2016;13(1):26-36.doi: 10.1038/nrneurol.2016.187
67. Ortiz G.G., Torres-Mendoza B.M.G., Ramírez-Jirano J., Marquez-Pedroza J. et al. Genetic Basis of Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System: Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum // Genes 2023, 14, 1319. doi: 10.20944/preprints202305.0940.v1
68. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, et al. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study // Lancet Neurol. 2006 Nov; 5(11): 932-6. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6
69. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis // Mult Scler. 2013 Feb;19(2):162-6. doi: 10.1177/1352458512449682
70. Palacios N, Alonso A, Brønnum-Hansen H, Ascherio A. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence // Ann Epidemiol. 2011 Jul;21(7):536-42. doi: 10.1016/j.annepidem.2011.03.001
71. Papantoniou K, Devore EE, Massa J, et al. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies // Occup Environ Med. 2019;76(10):733-738. doi: 10.1136/oemed-2019-106016
72. Pfleger CC, Koch-Henriksen N, Stenager E, Flachs EM, Johansen C. Head injury is not a risk factor for multiple sclerosis: a prospective cohort study // Mult Scler. 2009 Mar;15(3):294-8. doi: 10.1177/1352458508099475
73. Pommerich UM, Nielsen RØ, Overvad K, Dahm CC, et al. Diet quality is not associated with late-onset multiple sclerosis risk- A Danish Cohort Study. Mult Scler Relat Disord // 2020 May; 40:101968. doi: 10.1016/j.msard.2020.101968
74. Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the "MS Microbiome" // Neurotherapeutics. 2018 Jan;15(1):126-134. doi: 10.1007/s13311-017-0587-y
75. Riise T, Mohr DC, Munger KL, Rich-Edwards JW, Kawachi I, Ascherio A. Stress and the risk of multiple sclerosis // Neurology. 2011 May 31;76(22):1866-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5
76. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis // Neurology. 2003 Oct 28;61(8):1122-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000081305.66687.d2
77. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases // Clin Rev Allergy Immunol. 2012 Feb;42(1):5-15. doi: 10.1007/s12016-011-8285-8
78. Rostgaard K, Nielsen NM, Melbye M, Frisch M, Hjalgrim H. Siblings reduce multiple sclerosis risk by preventing delayed primary Epstein-Barr virus infection // Brain. 2023 May 2;146(5):1993-2002. doi: 10.1093/brain/awac401
79. Rotstein DL, Marrie RA, Maxwell C, Gandhi S, et al. MS risk in immigrants in the McDonald era: A population-based study in Ontario, Canada // Neurology. 2019 Dec 10;93(24):e2203-e2215. doi: 10.1212/WNL.0000000000008611
80. Sabel CE, Pearson JF, Mason DF, Willoughby E, et al. The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course // Brain. 2021 Aug 17;144(7):2038-2046. doi: 10.1093/brain/awab104
81. Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Jun;13(6):936-43. PMID: 15184249
82. Scudellari M. News Feature: Cleaning up the hygiene hypothesis // Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Feb 14;114(7):1433-1436. doi: 10.1073/pnas.1700688114
83. Shahraki Z, Rastkar M, Rastkar E, Mohammadifar M, Mohamadi A, Ghajarzadeh M. Impact of menopause on relapse rate and disability level in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis // BMC Neurol. 2023 Sep 4;23(1):316. doi: 10.1186/s12883-023-03332-1
84. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Oct;82(10):1132-41. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432
85. Simpson S Jr, van der Mei I, Lucas RM, Ponsonby AL, et al. Ausimmune/AusLong Investigators Group; Taylor B. Sun Exposure across the Life Course Significantly Modulates Early Multiple Sclerosis Clinical Course // Front Neurol. 2018 Feb 1;9:16. doi: 10.3389/fneur.2018.00016
86. Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, Blizzard L, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Nov;90(11):1193-1200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189
87. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review // Neurol Ther. 2018 Jun;7(1):59-85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4.
88. Spelman T, Gray O, Trojano M, Petersen T, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude

dependent // Ann Neurol. 2014 Dec;76(6):880-90. doi: 10.1002/ana.24287
89. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies // Immunotargets Ther. 2015 Jul 27;4:143-57. doi: 10.2147/ITT.S61528
90. Sundqvist E, Bergström T, Daialhosein H, Nyström M, et al. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis // Mult Scler. 2014 Feb;20(2):165-73. doi: 10.1177/1352458513494489
91. Sundström P, Nyström L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis // Eur J Neurol. 2008 Jun;15(6):579-83. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02122.x
92. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis // Ann Neurol. 2006 Mar;59(3):499-503. doi: 10.1002/ana.20820
93. Tomé-Carneiro J, Gonzálvez M, Larrosa M, et al. Resveratrol in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: A dietary and clinical perspective // Ann N Y Acad. Sci. 2013;1290(1):37-51. doi: 10.1111/nyas.12150.
94. Vong V, Simpson-Yap S, Phaiju S, Davenport RA, et al. The association between tobacco smoking and depression and anxiety in people with multiple sclerosis: A systematic review // Mult Scler Relat Disord. 2023 Feb; 70:104501. doi: 10.1016/j.msard.2023.104501
95. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition // Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841
96. Warren SA, Olivo SA, Contreras JF, Turpin KV, et al. Traumatic injury and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis // Can J Neurol Sci. 2013 Mar;40(2):168-76. doi: 10.1017/s0317167100013688
97. Warren Sh., Warren K.G. Multiple sclerosis. World Health Organization. Geneva 2001, 123 p.
98. Wesnes K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, et al. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study // Mult Scler. 2015 Apr;21(4):388-95. doi: 10.1177/1352458514546785
99. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, Lichtenstein P, Hillert J. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden // Brain. 2014 Mar;137(Pt 3):770-8. doi: 10.1093/brain/awt356
100. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis // Curr Opin Neurol. 2015 Jun;28(3):206-19. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205
101. Yaouanq J, Semana G, Eichenbaum S, Quelvennec E, et al. Evidence for linkage disequilibrium between HLA-DRB1 gene and multiple sclerosis. The French Research Group on Genetic Susceptibility to MS // Science. 1997 May 2;276(5313):664-5. doi: 10.1126/science.276.5313.661g
102. Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, Song Y, Li B. The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies // Peer J. 2016 Mar 15;4:e1797. doi: 10.7717/peerj.1797
103. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, et al. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study // Neurol Sci. 2003 Nov;24(4):242-7. doi: 10.1007/s10072-003-0147-6
104. Бойнова И.В., Самарина Д.В., Каторова А.В., Токарева Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации // Сетевое издание. Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5, DOI: 10.17513/spno.32006
105. Зихова А.Р. Эпидемиология рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике: автореф. дис. … канд. мед. наук. Нальчик, 2021. 24 с.

XÜLASƏ

DAĞINIQ SKLEROZUN RİSK AMİLLƏRİ VƏ PROFİLAKTİKASI

[1]Əliyev R.R., [2]Şirəliyeva R.K.
[1]Azərbaycan Tibb Universiteti, nevrologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan;
[2]Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, nevrologiya və klinik neyrofiziologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Dağınıq skleroz (DS) mərkəzi sinir sistemində genişhəcmli neyrodegenerasiya ilə xarakterizə edilən xroniki autoimmun-iltihabi xəstəlikdir. DS-in yayılması bütün dünyada artmaqda davam edir və xəstəliyin səbəbi hələ də tam aydın deyil. Bir sıra amillərin DS-in yaranmasında rolu tədqiq edilmişdir. Bunlara genetik amillər, irq və etnik mənsubiyyət, Epşteyn-Barr virusu infeksiyası, coğrafi enlilik, ultrabənövşəyi şüaların təsiri, miqrasiya, qanda D vitamininin səviyyəsinin aşağı olması, qadın cinsi, qidalanma, piylənmə, tütündən istifadə, peşə ilə əlaqəli toksiki maddələrin təsiri, stress, mycoplasma pneumonia infeksiyası və s. aiddir. Təqdim edilmiş ədəbiyyat icmalında DS-in risk amillərinin araşdırılması və profilaktikasına həsr edilmiş tədqiqatlar müzakirə edilmişdir.
Açar sözlər: dağınıq skleroz, risk amilləri, profilaktika, Epşteyn-Barr virusu, siqaretçəkmə, D vitamini, piylənmə.

SUMMARY

RISK FACTORS AND PREVENTION OF MULTIPLE SCLEROSIS

[1]Aliyev R.R., [2]Shiraliyeva R.K.

[1]Azerbaijan Medical University, Department of Neurology, Baku, Azerbaijan;
[2]Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Baku, Azerbaijan

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune-inflammatory disease that causes widespread neurodegeneration in central nervous system. The prevalence of MS is increasing worldwide, and the cause of the disease is still unclear. However, the role of a number of factors in developing MS has been studied. These include genetic factors, race and ethnicity, Epstein-Barr virus infection, geografic latitude, ultraviolet exposure, migration, low blood levels of vitamin D, female gender, diet, obesity, smoking, occupational exposure to toxic substances, stress, mycoplasma pneumonia infection, etc. The proposed literature review discusses studies on the study and prevention of risk factors for MS.

Keywords: multiple sclerosis, risk factors, prevention, Epstein-Barr virus, smoking, vitamin D, obesity.

Redaksiyaya daxil olub: 06.04.2023
Çapa tövsiyə olunub: 29.04.2023
Rəyçi: Professor A.K.Məmmədbəyli