УДК 616.832-004.2-0.36.8

**РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ: ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ, ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ**

Остапяк Зіновій

**Резюме**

Мета - аналіз факторів ризику розвитку та методи фізичної терапії розсіяного склерозу. Методи дослідження – аналіз, синтез, індукція, дедукція, узагальнення. Отримані результати. Розсіяний склероз (РС) являє собою демієлінізуюче запальне захворювання центральної нервової системи з імуно-опосередкованим патогенезом. Причина виникнення РС точно не з'ясована: найбільш поширена думка про те, що РС виникає в результаті зовнішніх впливів на тлі генетичної схильності. Віддається перевага випадковому поєднанню екзогенних та спадкових (ендогенних) чинників. Доказано зв'язок HLA DRB1\*15: 01 з ризиком розвитку РС. Найбільш важливими факторами ризику навколишнього середовища є вірус Епштейна –Бара, роль куріння і недостатність вітаміну Д підтверджена, але вимагає додаткових досліджень. На сьогодні травми, вакцини, стреси, алергічні реакції, харчування не є визначальними факторами ризику РС. Комплексні екологічні та генетичні дослідження, особливо вивчення молекулярних механізмів, можуть підвищити обізнаність про захворювання в даному напрямку. Фізична терапія є невід'ємною частиною комплексного лікування пацієнтів з розсіяним склерозом. Лікувальна фізична фізкультура - найважливіший компонент реабілітаційних програм, направлених на відновлення сили в м'язах, зниження спастичного тонусу і відновлення координації рухів. Розробка високотехнологічних методів фізичної реабілітаці, зокрема телемедицини, допоможе розробити ефективні індивідуальні мультидисциплінарні програми реабілітації хворих з розсіяним склерозом.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, фактори ризику, вітамін Д, куріння, інфекція, фізична терапія.

 **Резюме**

Мета - аналіз факторів ризику розвитку та методи фізичної терапії розсіяного склерозу. Методи дослідження – аналіз, синтез, індукція, дедукція, узагальнення. Отримані результати. Розсіяний склероз (РС) являє собою демієлінізуюче запальне захворювання центральної нервової системи з імуно-опосередкованим патогенезом поширеність якого варіюється від високих рівнів у Північній Америці та Європі до низьких показників у країнах Східної Азії та Африки на південь від Сахари. Найбільш правдоподібне пояснення того, чому більше випадків РС діагностуються на більш високій широті зв’язано з ультрафіолетовим випромінюванням, яке має прямий імуносупресивний ефект. Причина виникнення РС точно не з'ясована: найбільш поширена думка про те, що РС виникає в результаті зовнішніх впливів на тлі генетичної схильності. Віддається перевага випадковому поєднанню екзогенних та спадкових (ендогенних) чинників. Доказано зв'язок HLA DRB1\*15: 01 з ризиком розвитку РС, а в останні роки відкрито біля 100 генетичних варіантів асоційованих з РС. Найбільш важливими факторами ризику навколишнього середовища є вірус Епштейна –Бара. Дослідження рівня вмісту вітаміну Д в сироватці в хворих на РС були проведені ще в 1994 році. З тих пір роль вітаміну D в патогенезі РС постійно вивчається і в ряді досліджень надані вагомі докази кореляції між низьким рівнем вітаміну D і ризиком розвитку РС, але ці дані потребують подальшого вивчення. Теж саме можна сказати про роль куріння На сьогодні - травми, вакцини, стреси, алергічні реакції, харчування не є визначальними факторами ризику РС. Фізична терапія є невід'ємною частиною комплексного лікування пацієнтів з розсіяним склерозом. Лікувальна фізична фізкультура - найважливіший компонент реабілітаційних програм направлених на відновлення сили в м'язах, зниження спастичного тонусу і відновлення координації рухів. Розробка високотехнологічних методів фізичної реабілітації, зокрема телемедицини, допоможе розробити ефективні індивідуальні мультидисциплінарні програми реабілітації хворих з розсіяним склерозом.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, фактори ризику, вітамін Д, куріння, інфекція, фізична терапія.

**Постановка проблеми**

Розсіяний склероз (РС) являє собою демієлінізуюче запальне захворювання центральної нервової системи з імуно-опосередкованим патогенезом. Історія вивчення розсіяного склерозу (РС) починається з другої половини ХIХ ст., коли R. Carswell і J. Cruveilhier описали «плямистий» або «острівцевий» склероз (sclerosis enplaque) незалежно один від одного[85,94]. Актуальність проблеми РС у сучасній медицині пояснюється великою поширеністю цього захворювання, в основному в осіб молодого працездатного віку, а також розвитком стійкої інвалідизації на певному його етапі [1,3,9,78]. Незважаючи на тривале вивчення РС і досягнуті успіхи, підвищення зростання поширеності РС в світі демонструє, що багато питань цієї патології вирішені далеко не повністю Так, за деякими даними [55], поширеність РС з 1990 по 2016 р постійно збільшувалася майже у всіх країнах світу. За окремими даними, сьогодні у світі налічується близько 2,5-3 млн. хворих на РС. Це пояснюють кількома причинами: з одного боку, погіршуються екологічні умови в певних регіонах, з іншого – покращується рання діагностика захворювання і виявлення таких хворих вже за першими його ознаками [12,45].

Проблема РС надзвичайно актуальна в Україні, оскільки РС посідає друге місце щодо інвалідизації серед хвороб нервової системи [1]. У різних регіонах України поширеність цієх недуги коливається від 28 до 90 осіб на100 тис. населення, з переважанням у західних і північних регіонах [3,9]. Аналіз свідчить про істотну розбіжність ситуації в Україні порівняно з державами ЄС, які знаходяться в тому самому географічному поясі ризику виникнення згаданої патології. Так, за даними звіту MS Barometer (2013),[92] на 100 тис. осіб в Угорщині нараховувалося 176 випадків захворювання на РС, у Чехії — 160, у Польщі — 120, тоді як в Україні, відповідно до статистичних даних, наданих МОЗ за 2017 р 55,3 на 100 тис. Різниця у два-три рази, порівняно з показниками захворюваності на РС в сусідніх країнах, є непрямим свідченням того, що ця хвороба в Україні не додіагностована, і реальна кількість таких хворих може бути більшою.

**Метою** даного дослідження було проаналізувати фактори ризику розвитку та методи фізичної терапії розсіяного склерозу.

**Методи дослідження***.* Для реалізації поставленої мети використані теоретичні методи: аналіз, синтез, індукція, дедукція, узагальнення.

**Результати дослідження. Дискусія*.***

*Географічна широта (місце проживання).* Зв'язок між широтою проживання та ризиком розвитку РС є широко відомий. Вже у середині XX століття стало відомо, що географічний чинник має чимале значення для розвитку хвороби. Більшість випадків РС реєструються в районах помірного клімату, де ультрафіолетове випромінювання (УФВ) менш інтенсивне [119]. Виявляється, що ризик захворювання РС збільшується з відстанню від екватора у осіб, які проживають вище 42° широти [111,124]. Так, у Північній Європі, Сполучених Штатах Америки, Австралії поширеність цього захворювання перевищує 100 на 100 тис. населення; у Південній Європі і Північній Африціі – від 10 до 60 осіб на 100 тис. Майже не хворіють на РС у тропічних країнах – Екваторіальній Африці, Китаї, Японії, Індії (менше 10 на 100 тис.), особливо рідко хвороба зустрічається у чорношкірих африканців [3,7,12]. Аналіз десять досліджень в шести країнах від Панами до Аргентини показав, що поширеність РС має значний зв'язок з широтою (<0,001) і виявили градієнт 0,33 на 100 000 населення на кожний градус широти [111].

Зміна людиною місця проживання до 15 років свого життя на зону з меншим ризиком захворювання зменшувала ступінь ризику захворіти на РС, переїзд після цього віку вже не впливав на ризик виникнення хвороби [117]. Це підтверджує дослідження [15], що іміграція латиноамериканців до США в залежності від місця народження та віку погіршують показники захворюваності та інвалідності. Як наголошують дослідники, одержані результати можуть відображати відмінності в соціальних, екологічних і культурних факторах

Вагомі докази асоціації між широтою і поширеністю РС були представлені в мета-аналізі Simpson et al. [119]. Автори вважають, що ця асоціація може бути змінена місцевими генетичними та поведінково-культурними варіаціями. Зазначимо,що французькі дослідники не знайшли очевидного градієнта північ-південь [52].

Найбільш правдоподібне пояснення того, чому більше випадків РС діагностуються на більш високій широті зв’язано з УФВ, яке має прямий імуносупресивний ефект [98]. В умовах експериментального аутоімунного енцефаломієліту на тваринах Wang et al. [131] встановили, що УФ-випромінювання може полегшити симптоми, незалежно від синтезу вітаміну Д. Подібні результати були представлені Becklund et al. [23], де УФ-випромінювання гальмувало запалення і демієлінізацію спинного мозку. Крім того, ультрафіолетове випромінювання значно зменшило синтез мРНК і білка CCL5, а також підвищувало міграцію макрофагів і продукування IFN-γ в спинному мозку. Автори вважають, що УФВ запобігає міграції запальних клітин в ЦНС шляхом фокального інгібування хемокіну і системного збільшення імуносупресивного ІЛ. Однак, оскільки хвороба не є широко поширеною у східних країнах на тих же широтах, [Riccio P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Riccio%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29067566), [Rossano R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rossano%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29067566). [110] ставлять під сумнів цей зв'язок.

Гіпотезу, основану на ефекті геомагнітних змін, пропонують [Sajedi SA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sajedi%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22998435),  [Abdollahi F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abdollahi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22998435). [114]. За результатами їхніх досліджень навколо геомагнітної 600 широти відбувається найбільша кількість флюктуацій і це співпадає з думкою про взаємозв’язок РС з географічною широтою.

Причина виникнення РС точно не з'ясована: найбільш поширена думка про те, що РС виникає в результаті зовнішніх впливів на тлі генетичної схильності. Віддається перевага випадковому поєднанню екзогенних та спадкових (ендогенних) чинників.

*Ендогенні фактори ризику РС.* На наявність генетичної детермінованості вказують результати епідеміологічних досліджень: РС уражає переважно людей білої раси, і рідко – монголоїдної та негроїдної, навіть у зонах високого ризику (країни Америки і Південної Африки). Так, результати дослідження Harbo HF.et al. [58] показали, що у Норвегії азіатські і африканські популяції мали у вісім разів нижчі показники захворювання на РС ніж корінне населення саамі. Аналогічним чином, на Мальті серед переселенців з Північної Європи поширеність РС була в 10 разів більшою, ніж у мальтійців [98]. Важливе значення генетичних чинників у формуванні схильності до РС підтверджують сімейні випадки захворювання (2-6%), більша вірогідність розвитку РС у монозіготних близнюків (20-40%), практично повна відсутність РС в деяких етнічних групах (цигани, індійці, якути, майорі, китайці, філіппінці), незважаючи на те, що вони мешкають в зонах високого ризику РС, і значно більший ризик РС у представників європеоїдної раси (майже на 40% вищий, ніж у африканців) [35]. Ці дані свідчать про наявність генетичної схильності до РС незалежно від географічної широти проживання. Високий ризик РС серед близьких родичів свідчить про зв'язок між гаплотипом HLA і захворюванням. У багатьох роботах, включаючи великі геномні асоціативні дослідження (GWAS), доказана роль алеля HLA DRB1\*15: 01 як найважливішого генетичного фактора ризику виникнення РС [42,73]. Цей алель присутній дуже часто у північноєвропейських популяціях. Його статус метилування та коморбідність з різними факторами екологічного ризику для РС добре відомий [24,42,74,80].

Виявлено щонайменше одинадцять алелів HLA, статистично пов'язаних з ризиком РС. Ряд великих досліджень GWAS (деякі з яких включали до 80 000 осіб) додатково ідентифікували до 200 генетичних варіантів, не пов'язаних з HLA, а статистично пов'язаних з ризиком РС, однак це дає лише пояснення близько 30% генетичного ризику РС: навіть для алелю DRB1\*15:01 (найбільш відомого маркера сприйнятливості РС), більшість носіїв не є в генетично сприйнятливій групі. Більше того, 45-50% осіб з РС не мають цього алеля взагалі, а деякі з гаплотипів, які несуть цей алель, також не надають жодного ризику захворювання [56].

Таким чином, у хворих на РС немає єдиного спадкового механізму: існують відмінності в поєднанні частоти експресії генів системи людського лейкоцитарного антигену (HLA) залежно від етнічної приналежності. Існують думки про те, що антигени HLA визначають схильність до РС і вплив на характер його перебігу [9,24,42]. В той же час триває пошук нових гаплотипів HLА та інших генів, що мають як позитивний, так і негативний зв`язок з ризиком РС [74]. При цьому слід зауважити, що хоча вплив етнічної приналежності на ризик виникнення РС не викликає сумнівів, варіабельність у розповсюдженні РС в світі не може бути пояснена тільки генетичними особливостями популяції.

Наступний важливий внутрішній фактор ризику в ґенезі РС – статевий. Загальновідомо, що жінки більше схильні до РС (у співвідношенні 2/1 або 3/1) [26,55,92]. Дослідження великої групи вчених по аналізу РС у жінок за 60 років показали, що співвідношення жінки/чоловіки з кожним десятиріччям збільшується в районах між 830 і 450 та 450 і 350 географічної широти, в той же час в районах між 120 і 550 реєструються стабільні показники [111]. На даний час немає переконливих доказів існування генів, асоційованих з РС на Х-хромосомі.

Незважаючи, що РС частіше зустрічається у жінок, чоловіки частіше виявляються генетично схільними до РС. Цей очевидний парадокс, здається, пов'язаний з тим, що жінки набагато більш чутливі, ніж чоловіки, до останніх змін у впливі на факторів довкілля [56]. Є намагання пояснити статеві відмінності специфічними особливостями функціонування організму жінки [5], так як для жінок притаманна більш сильна імунна відповідь по відношенню до інфекції. Підтвердженням цього є зміни гормональної активності під час вагітності (естрогени, прогестерон та інші статеві гормони) модулюють імунну відповідь до Th1 типу, тоді як у чоловіків імунна відповідь характеризується Th2 типом, в якій переважає синтез антитіл, а також впливом клітин, що мігрують від матері до дитини під час вагітності і навпаки та впливають на імунні функції, а вони персистують протягом десятиліть як в дитини, так і в матері [5,43,125].

*Вітамін Д.* Зниження вмісту вітаміну Д в сироватці в хворих на РС були показані в 1994 році Nieves J.et al.[98]. З тих пір роль вітаміну D в патогенезі РС постійно вивчається і в ряді досліджень надані вагомі докази кореляції між низьким рівнем вітаміну D і ризиком розвитку РС [2,4,18,26,71,102].

Згідно зі звітом Комітету Інституту Медицини (МОМ) рівень вітаміну Д в сироватці нижче 50 нМ/л може призвести до серйозних наслідків для здоров'я, а «поріг достатності» вітаміну D становить 75 нМ/л, що також корелює зі стабільним рівнем паратиреоїдних гормонів сироватки крові [64]. Підтвердженням цього є дослідження, проведені серед молодих американських військових, у яких вміст вітаміну D оцінювали шляхом усереднення кількох сезонно-скоригованих показників протягом 5-ти років, яке показало, що ризик РС серед здорових молодих дорослих людей із вмістом вітаміну D у сироватці крові > 100 нмоль /л був приблизно на 60% нижчим, ніж у осіб одного віку та статі з сироваткою на рівні вітаміну D <100 нмоль/л [18].

На жаль, більшість населення в усьому світі має рівні вітаміну D нижче названого порогу [64]. Як показали клінічні дослідження добавка вітаміну Д в раціон харчування знижує на 30 % ризик захворювання РС серед жінок у найвищому квінтилі порівняно з жінками з найнижчого квінтиля. Відтак виявлено тенденцію до зменшення кількості рецидивів і покращення шкали інвалідності [18,19]. Ці дані свідчать про те, що високу частку випадків РС можна ефективно запобігти за допомогою добавок вітаміну D. Крім того, існує все більше доказів того, що дефіцит вітаміну D є фактором ризику для переходу від клінічно ізольованого синдрому (КІС) до прогресування захворювання [11,32].

Результати роботи великої групи вчених [89] на значному матеріалі показали тісний зв'язок між ризиком розвитку РС у дітей з надмірною вагою і недостатністю вітаміну D, але необхідні подальші дослідження, як вважають самі автори, щоб з'ясувати, чи є рівні вітаміну D в сироватці крові і дитяче ожиріння незалежно один від одного і безпосередньо підвищують ризик, тяжкість і прогресування захворювання. Якщо зараз немає сумнівів, що вітамін D сприятливодіє на запальний компонент РС, то на прогресування дегенеративних змін при захворюванні ще багато незрозуміло. Нарешті, до тих пір, поки не буде отримано більше інформації, фахівці рекомендують призначати вітамін D у пацієнтів з РС [77,95], а от [Pierrot-Deseilligny C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pierrot-Deseilligny%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28619429). і [Souberbielle JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Souberbielle%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28619429).[105] критично відносяться до ролі вітаміну Д при РС.

Основні механізми дії вітаміну D при РС проявляються як в зміні функції Т і В лімфоцитів в загальній імунній системі, а також нейропротекторні і нейротрофічні механізми можуть проявлятися на рівні центральної нервової системи. Науковцями розглядається роль вітамін D в імунній сигналізації: рецептор активованої форми вітаміну D (кальцитріол) присутній у багатьох типах клітин, включаючи моноцити, макрофаги і лімфоцити, і функціонує як зв'язуючий домен ядерного ліганду, регулюючи транскрипцію багатьох різних генів [11].

Крім того, автори кількох великих генетичних досліджень у пацієнтів з РС нещодавно однозначно заявили, що різноманітні аномалії, пов'язані з метаболізмом вітаміну D в поєднанні з алелем HLA DRB1\*1501, значно підвищують ризик захворювання [32,43,71,89].

Підвищеним ризиком розвитку РС у осіб з недостатністю вітаміну D було спроба пояснити градієнт географічної широти в поширеності захворювання. Проте результати досліджень, пов'язаних з контролем, і інші фактори потенційно вплинули на результати роботи.

*Віруси та інші інфекційні агенти.* При вивченні ґенезу РС інфекційному агенту науковці відводять надзвичайно важливу роль. Саме вірусним інфекціям більшість дослідників схильна приписувати провідну роль ініціації РС [18,19,26,42]. Найбільш відомим фактором ризику для РС є вірус Епштейна-Барра (EBV). Деякі роботи показують майже 100% пацієнтів з РС, попередньо перенесли інфекцію EBV або інфекційний мононуклеоз (гостра інфекція EBV) і мають більш високі титри антитіл до EBV. У порівнянні з неінфікованими особами, небезпека розвитку РС приблизно в 15 разів вища серед осіб, інфікованих EBV в дитинстві і приблизно в 30 разів вище серед інфікованих EBV в підлітковому або пізньому віці. Хоча механізми, що лежать в основі цієї асоціації, залишаються незрозумілими, одержані дані надають вагомі докази причинно-наслідкового зв'язку між інфекцією EBV і ризиком РС [20]. Як і всі віруси, EBV ініціює імунні відповіді клітин Th1, а також кодує білки, які модифікують імунні реакції господаря на користь вірусу, і навпаки, серопозитивність до людського цитомегаловірусу (ЦМВ), який також має повсюдну поширеність серед дорослого населення, надає захисний ефект на ризик РС [76]. Проте, ця теорія затьмарюється частими повідомленнями про рецидиви ЦМВ у хворих на РС, які отримують імуносупресивну терапію [34,128].

Інфекція EBV зберігається в B-клітинах протягом життя господаря і може модулювати їх функції. Крім того, у пацієнтів з РС може бути дефіцитна здатність усувати латентну інфекцію EBV в центральній нервовій системі і це сприятиме накопиченню інфікованих В-клітин. Показано, що велика частина В-клітин, інфільтруючих мозок хворих на РС, інфіковані вірусом Епштейна-Барра, підвищує ймовірність того, що цей вірус, завдяки його здатності встановлювати латентну інфекцію у В-клітинах і втручатися в їх диференціацію, сприяє до дисрегуляції В-клітин у хворих РС [29,118].

Було запропоновано декілька гіпотез для прямого та непрямого залучення EBV до РС, такі як: 1) молекулярна мімікрія 2) помилка самоврядування 3) Bystander (ефект «свідка») та 4) автореактивні В-клітини, інфіковані EBV. Нещодавні систематичні огляди та мета-аналіз великої кількості досліджень чітко показали асоціацію РС зі специфічним генетичним варіантом ядерного антигену 2 (EBNA-2) і встановлено, що пацієнти РС надмірно експресують РНК із сімейства HERV-W ERV у порівнянні зі здоровими контролями [29,50,86].

Крім даного вірусу найбільш ймовірними тригерами запуску РС є віруси кору, краснухи, герпесвіруси 1-го, 2-го, 6-го типів [18,84].

Наступним фактором вірусного ризику є ендогенна ретровірусна експресія. Вважається, що вона виникає через інфекцію клітин зародкової лінії , оскільки життєвий цикл ретровірусів включає копіювання себе в геном клітин-господарів [57].

Більшість фахівців вважають, що при розвитку РС може мати більше значення саме чутливість до «накопичувального» впливу різних інфекційних агентів [9,18].

*Куріння.* Ще у 1965 році в Ізраїлі вперше було зроблено висновок, що куріння може бути пов'язане з РС [16]. Однак дослідження не змінило зальні погляди про зв'язок паління з РС. Пізніше, у 1990-х роках, досліджуючи зв'язок між оральними контрацептивами та РС, дослідники виявили, що жінки, які коли-небудь палили, мали більш високий відносний ризик РС, ніж ті, хто ніколи не курив (РР для колишніх курців = 1,5 при 1–14 сигарет / день = 1,6, а РР - не менше 15 сигарет / день = 1,8), а асоціація була близька до статистично значущої (Р = 0,054) [126,129].

Вищезгадані проспективні дослідження показали, що частота РС у курців була більша, але кількість випадків була відносно невеликою і основною метою дослідження не було співвідношення між курінням і РС. Згодом, 2 когортні дослідження американських вчених показали зв'язок між захворюваністю РС та палінням. Після коригування за віком, географією та інших потенційних змішаних факторів у порівнянні з жінками, які не палять, відносна поширеність РС серед жінок, які в даний час курять, становила 1,6 (95% ДІ, 1,2–2,1), а у жінок, що раніше курили - 1,2 (95% ДІ, 0,9–1,6). При збільшенні кумулятивного куріння відносна захворюваність РС значно збільшилася (Р <0,05) [63,123]. Незалежні дослідження в 5-ти різних країнах (Швеція, Данія, Норвегія, Сербія, США), показали, що у курців було виявлено 2 генетичних фактора ризику, зв’язані взаємодією між носієм HLA-DRB1\*15 і відсутністю HLA-A\*02. У порівнянні з некурящими без генетичних факторів ризику, коефіцієнт шансів для курців з 2 генетичними факторами ризику становив 13,5 (8,1–22,6). Ризик для курців без генетичного ризику становило 1,4 (0,9–2,1), тоді як для не курців з генетичними факторами ризику становив 4,9 (3,6–6,6). У пацієнтів з генетичними факторами ризик куріння збільшує ризик в 2,8 рази порівняно з 1,4-кратним для людей без генетичних факторів ризику Аналогічна взаємодія була показана в дослідженнях пасивного куріння [24,61]. У аналогічному дослідженні спостерігалася така ж взаємодія між пасивним курінням і носієм HLA-DRB1\*15, а також між пасивним курінням і відсутністю HLA-A \* 02 [74,104].

Mikaeloff Y. et al. [88] досліджували зв'язок між батьківським курінням вдома і РС у дітей. 62% дітей з РС піддавалися впливу куріння своїх батьків порівняно з 45,1% у контрольній групі. Перший епізод РС суттєво асоціювався з батьківським курінням на дому (95% ДІ, 1,43–3,15), а ризик РС значно підвищувався з більшою тривалістю паління. Доповнюють одержані результати робота Di Pauli F. еt al. [41] про вплив пасивного куріння на ризик розвитку РС.

Австралійські вчені O'Gorman С. et al. [100] проводячи спостереження на протязі багатьох років за одними і тими пацієнтами показали, що після першого епізоду встановлення діагнозу РС на 4 роки раніше розвивається повна клінічна картина захворювання, ніж, у тих, хто не курив, але куріння не впливало на вік початку РС. Науковці використовуючи регресійний аналіз Кокса для розрахунку одномірних та багатовимірних коефіцієнтів ризику для діагностики РС у пацієнтів КІС виявили 67% хворих КІС що курять, діагностували маніфестація симптомів захворювання у порівнянні з 36% пацієнтів, що не курять (Р <0,001). Пацієнти з КІС, які курили раніше, не мали більш високого ризику для РС, ніж ті, хто ніколи не курив, що свідчить, що після припинення куріння негативний вплив на прогресування захворювання повільно зменшується, незалежно від кумулятивної дози куріння [17,18, 36,60,63,72,130].

Систематичний огляд [123] не так переконливий по цьому питанню, як описано вище, аргументуючи тим, що дослідження були відносно невеликими і використовували ретроспективні дані, а там де вибірка була значна, пацієнтів лікували інтерфероном , яке могло вплинути на результати дослідження.

Зовсім протилежні результати отримали [Tao C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tao%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751). еt al. [124]: у хворих з КІС: у курящих на 5,1 років пізніше появилися маніфестні прояви захворювання. Даний висновок є дуже суперечливий, оскільки це фактор ризику для РС. В цій же роботі показано негативний вплив куріння марихуани на прискорення на 6 років клінічної картини захворювання. В роботі Шульга О.Д [10] теж не знайдено впливу куріння на швидкість прогресування РС.

Для оцінки впливу куріння на ризик для РС Sundström et al. [122] проаналізовані рівні нікотинового метаболіту (котиніну) у зразках біобанку з 109 випадків РС та 218 відповідних референтів. Їх результати свідчать про те, що ризик РС збільшується зі збільшенням рівня котиніну в першу чергу у жінок, але ця асоціація не виявлена у чоловіків.

Наданий час розглядаються наступні механізми впливу паління: по-перше, куріння впливає на регуляцію Т-, В-клітини та інші імунні клітини, і відомо, що нікотин пригнічує відповідь Т-клітин; по-друге, компоненти сигаретного диму впливають на бар'єрну функцію імунної системи і по-третє - епігенетичні механізми, які включають метилювання ДНК, модифікацію гістонів і регулювання мікроРНК. Хоча дослідження епігенетики при РС почалося лише близько десяти років тому, все більше і більше опублікованих даних свідчать про те, що епігенетичні зміни пов'язані з розвитком РС, можливо, шляхом регулювання взаємодії між факторами екологічного ризику і молекулярним статусом, таких як епігенетична модифікація викликана курінням, дефіцитом вітаміну D та інфекціями [53,74,80].

*Інші фактори ризику РС.* Травма ЦНС постулюється як фактор ризику розвитку РС. У 10-15% пацієнтів симптоми РС з’явилися вперше після фізичної травми, зокрема після струсу головного або спинного мозку [81]. Мета-аналіз оцінки ризику розвитку РС після фізичної травми, що сталася в дитинстві (≤20 років) або "преморбідні" (> 20 років) показав статистично значущий зв'язок між “преморбідною” травмою голови та ризиком розвитку РС. Найбільш вірогідно, ЧМТ перенесена перед клінічним дебютом РС, сприяє підвищенню проникності гемато-енцефалітичного бар’єру і викликає зрив толерантності до антигенів мозку, причому, період між перенесеною ЧМТ і дебютом РС може становити як кілька тижнів, так і сягати одного і більше років, але як зазначають автори є необхідність подальших досліджень [83].

Вивчення *стресу* як ризику РС показали неоднозначні результати. Однією з головних проблем при оцінці зв'язків між стресом і РС є широке розмаїття методів вимірювання стресу, а також визначення хронічного стресу. Розходяться думки про вплив гострого і хронічного стресу на початок захворювання. Але більшість фахівців вважають, що гострий стрес асоціюється з рецидивами захворювання, а хронічний – фактор ризику захворювання [21,25,75].

Spitzer C. et al. [121] виявили, що у хворих на РС є травматичні переживання в дитячому та юнацькому віці. Більш того, у пацієнтів з раннім життєвим стресом спостерігалася більш висока частота рецидивів, ніж у тих, хто їх не мав. Ранній життєвий стрес може викликати нейроендокринні зміни, які залишаються у дорослому віці, збільшуючи сприйнятливість до певних захворювань , зокрема і до РС.

Викликають зацікавленість повідомлення щодо впливу місяця народження на розвиток РС, але це зв’язано з періодами активації вірусної інфекції і зниження вітамінів в продуктах харчування [15].

Цілком вірогідно на розвиток РС впливають різні екзотоксини (важкі метали, органічні барвники), радіаційне забруднення, високочастотні радіохвилі, які не є безпосередньою причиною демієлінізації, але сприяють імунопатологічним реакціям, що їй передують [96].

Питання особливостей *харчування* як фактора ризику і перебігу захворювання завжди було в центрі уваги фахівців. Багато досліджень, де вивчається роль окремих дієт та мікробіомічних ефектів на перебіг РС з позитивним ефектом [22,27,33,48,65,67], але, наразі, немає доказів, що які-небудь дієти асоційовані з ризиком розвитку хвороби [106].

Загалом було досліджено 44 унікальних метааналізи різних факторів ризику РС, що охоплюють широкий спектр: щеплення, коморбідні захворювання, операції, нещасні випадки, харчування, опорно-рухові біомаркери і в багатьох випадках немає чіткого пояснення того, як ці фактори специфічно пов'язані з РС за межами того факту, що вони визнані індуктивними на загальний прозапальний стан, який може загострити інші фактори ризику.

***Фізична терапія*.** Одночасно наявність фізичних і когнітивних порушень, емоційних і соціальних проблем при захворюванні підкреслює необхідність і унікальність реабілітації при РС. В даний час реабілітацію хворих з РС розглядають як багатокомпонентну модель, що включає різні напрямки. Важлива складова цього комплексу - фізична терапія, іншим напрямком комплексної терапії є ерготерапія, спрямована на покращення продуктивності і безпеки, що вимагає необхідність мультидисциплінарного реабілітаційного підходу Однак, незважаючи на очевидну важливість різних напрямків комплексної реабілітації хворих з РС, фізична терапія розглядається як ключова складова цього багатокомпонентного лікування[6,8].

Застосування фізичної терапії при РС має деяку особливість, пов’язану з нестабільністю симптомів під час фізичного навантаження, в т.ч. і з тепловим фактором. Так, за даними ряду авторів, більше 40% пацієнтів з РС відзначають певне погіршення ступеня поширеності та/або вираженості сенсорних порушень під час вправ. Симптоми загострення, мабуть, пов'язані з підвищенням температури тіла під час фізичних занять, зокрема під час вправ на витривалість [14,120].

*Лікувальна фізична культура (ЛФК)*. В лікувально-гімнастичний комплекс у хворих на РС входять, перш за все, пасивні вправи на розтягування спазмованих м'язів як з метою зниження м’язового тонусу, так і для подальшого збільшення обсягу рухів у відповідних суглобах. Крім вправ на розтягнення і пасивних рухів для всіх суглобів широко застосовують активні вправи на збільшення м'язової сили і обсягу рухів в суглобах, покращення координаційних можливостей, зниження підвищеного м'язового тонусу, усунення патологічних співдружніх рухів, підвищення здатності до довільного розслабленню м'язів, тренування функції рівноваги, а також проводять навчання найважливішим руховим навичкам (стояння , ходьбі, самообслуговуванню) [14,62].

Для оцінки ефективності ЛФК при РС Amatya B, Khan F, Galea M. [14] оцінили 69 різних видів лікувальної фізичної культури і прийшли до висновку про значний вплив фізичних вправ на м'язову силу в порівнянні з контролем (p <0,01).

Вплив тренування на витривалість м’язів показали неоднозначні результати: Medina-Perez C. et al. [87] не виявили значних змін у витривалості м'язів після силового тренування, а Dodd K, Taylor N, Shields N. [44] – навпаки, покращення м'язової витривалості в досліджуваній групі відносно контрольної групи. При цьому реєструються значне підвищення активності поверхневої електроміографії м’язів після 3-тижневого силового тренування [51], а також збільшення площі поперечного розрізу м'язових волокон II і IIa типу [37].

Дослідження ефективності ЛФК при порушеній*рівновазі* не показали позитивних результатів [39,112].

Майже 80% пацієнтів з РС скаржаться на втому в перший рік захворювання, причому 55% з них описують його як один з найгірших симптомів, які вони відчувають і є перешкодою для участі у фізичній активності навіть у людей з легкою формою розсіяного склерозу і мінімальною інвалідністю. Це зв’язано з підвищеними енергозатратами у пацієнтів з РС порівнянні зі здоровими особами [68]. Дослідження [Safari R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Safari%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28631984), [Van der Linden ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20der%20Linden%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28631984), [Mercer TH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mercer%20TH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28631984). [113] показали незначний вплив фізичних вправ на зниження втоми. Взаємозв'язок між усвідомленою втомою та участю у фізичній активності потребує подальшого дослідження. [62]. Заняття по тренуванню інспіративних м’язів підвищували максимальні тиски вдоху і видоху у даної категорії хворих, але інші показники залишалися на попередньому рівні[].

Фізичні вправи можуть бути потенційним корисними для запобігання або зменшення депресивних симптомів у осіб з РС, але існуючі дослідження не дозволяють зробити кінцеві висновки [38].

Пілотне дослідження *велотренування* у хворих з РС з вираженими руховими порушеннями показало позитивний ефект, але потребує теж дальнійшого вивчення. [46].

Дослідження, спрямоване на визначення і порівняння ефектів рефлексотерапії і релаксації при болях у жінок, які страждають на РС показало зменшення больових відчуттів при акупунктурі зразу після лікування, але ефект тривав всього 2 міс. [97].

[Mooventhan A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mooventhan%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28599839), [Nivethitha L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nivethitha%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28599839). [90] проаналізували 94 наукових роботи і прийшли до висновку, *що йога* може розглядатися як ефективний метод терапії для пацієнтів з РС.

Деякі фахівцівідмічають позитивний ефект, за шкалою інвалідності, через 12 міс. порівняно с плацебо при застосуванні *гіпербаричної оксигенації*, але у більшості робіт не виявлено вагомих доказів, що підтверджують позитивний ефект гіпербаричної оксигенації [13].

*Вібрація* всього тіла (діапазон частоти від 2 до 26 Гц) з різними типами вібраційної платформи не виявила доказів покращення результатів рівноваги, ходьби, м'язової сили і якість життя в порівнянні з іншими активними фізіотерапевтичними втручаннями [69].

*Іпотерапія*позитивно впливає на рівновагу осіб з РС, а також підвищує якість життя. На сьогодні кількість робіт обмежена, і подальші дослідження мають потенціал для більш широкого застосування іпотерапії в реабілітації даної недуги. Позитивний вплив іпотерапії на здоров'я людини проявляється завдяки тому, що їзда верхи вимагає постійного тренування базових [рефлексів](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D1%84%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81), що передбачають відповідну участь м'язів тіла, а це відіграє велику роль у лікуванні пацієнтів, які страждають порушенняv функцій опорно-рухової системи [28].

*Застосування пілатесу*для зменшення втоми може бути перспективним методом реабілітації для людей з РС, оскільки це дешевий і привабливий спосіб проведення фізичних вправ, але ефекти пілатесу не є суттєво більшими, ніж інші методи фізичної терапії [116].

*Електроакупунктура* в поєднанні зі фармакологічними препаратами, а також ін’єкції токсину ботулізму в комбінації з ЛФК зменшують спазм м’язів і покращують моторну функцію, однак недостатньо доказів для того, щоб рекомендувати дані методи лікування [108,133].

*Комбінація кріотерапії* з фізичними вправами є ефективна по показникам психологічного індексу та шкали тривоги та депресії для пацієнтів з РС [103].

Функціональна електрична стимуляція ефективна у поліпшенні ходьби у пацієнтів з РС при падучій стопі [109]

[Amatya B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amatya%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [Khan F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khan%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [La Mantia L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=La%20Mantia%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [Demetrios M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Demetrios%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [Wade DT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wade%20DT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612).[13] аналізуючи двадцять одне дослідження впливу транскраніальної стимуляції постійним струмом і транскраніальної магнітної стимуляції на втому, рухову активність, спазми м’язів, біль, когнітивні здібності та сенсорні порушення, показали, що величезна мінливість індивідуальної ефективності залишається проблемою, яку необхідно вирішити для рекомендацій застосування даних методик у хворих з РС

Сьогодні широко застосовуються для реабілітації пацієнтів з РС з позитивним ефектом багатофункціональні тренажери «МОТОмед»; treadmill training with body-weight support, BWSTT; Armeo Spring; платформа ERBE Balance System. [31,49,54,59].

Перспективно використання можливостей телемедицини, за допомогою якої можна спостерігати і коригувати виконання пацієнтом приписів лікаря в домашніх умовах [40,47,91].

Висновок

Сьогодні не можна сказати, що етіологія РС повністю відома, хоча за останні роки наука значно наблизилась до розкриття цього питання. Найбільш доведеною є мультифакторна теорія розвитку РС, за якою збіг кількох чинників – ендогенних і екзогенних – обумовлює початок і подальший перебіг хвороби. Як показали багаточисленні наукові дослідження об'єднання таких, здавалося б, різнорідних факторів ризику захворювання РС в когерентну модель патогенезу захворювання не є однозначною, особливо тому, що існує безліч відсутніх основних знань про молекулярні взаємодії цих факторів з імунною системою. На сьогодні більшість фахівців притримуються ролі генетичних факторів, комбінації низького рівня вітаміну Д (пов'язаних з низькою експозицією сонячного світла), активної інфекції EBV і експресії HERV-W. Зростаючі докази показують, що куріння і пасивне куріння можуть збільшити ризик розвитку РС.

Фізична терапія є невід'ємною частиною комплексного лікування пацієнтів з розсіяним склерозом. Лікувальна фізична фізкультура - найважливіший компонент реабілітаційної програми - спрямована на відновлення сили в м'язах, зниження спастичного тонусу і відновлення координації рухів. Розробка високотехнологічних методів фізичної реабілітаці, зокрема телемедицини, допоможе розробити індивідуальні мультидисциплінарні програми реабілітації хворих з розсіяним склерозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонюк Т, Розсіяний склероз: ситуація, аналіз проблем в Україні. Нейроnews.2018;3(96):6-9.
2. Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. Вісн. наук. дослід. 2013;1:37–40.
3. Бобрик НВ. Клініко-епідеміологічна характеристика розсіяного склерозу у Волинській області (автореферат) Київ:2017. 20с.
4. Московко СП, Малик СЛ. Оцінка значущості сонячної експозиції та особливостей фенотипу шкіри на ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області. Міжнар. невролог. журнал.2015; 8(70):19–24.
5. Оринчак Л. Б. Актуальність проблеми розсіяного склерозу у вагітних. Укр. невролог. журнал. 2014; 1:19–24.
6. ПереседоваАВ, Черникова ЛА, Завалишин ИА. Физическая реабилитация при рассеянном склерозе: общие принципы и современные высокотехнологичные методы. Вестник РАМН.2013;10:14–21.
7. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC,. Giovannoni G. Рассеянный склероз: факторы риска, продромальная фаза и вероятные причинные связи. The Lancet Neurology (Ukrainian Edition). 2012; 2(35):36–51.
8. Тец АБ, Калашникова ИВ, Повитчан ОЮ. Значение физической реабилитации в комплексном лечении рассеянного склероза. Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології . 2017;2:75- 87.
9. Чуприна ГМ. Розсіяний склероз: клініко-патогенетичні характеристики та терапевтичні підходи з урахуванням коморбідності(дисертація) Київ: 2017. 409с.
10. Шульга ОД, Паління як фактор ризику розсіяного склерозу: результати когортного дослідження у жителів Волинської області. Scientific journal «Science rise» 2016;3(18):66-70.
11. Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Neurol. Res. 2016;38:888–892. doi: 10.1080/01616412.2016.1227913.
12. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. London: Multiple Sclerosis International Federation; 2013. Available at: ed October 10, 2013 [Neurology](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162299/). 2014 Sep 9; 83(11): 1022–1024.
13. [Amatya B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amatya%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [Khan F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khan%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [La Mantia L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=La%20Mantia%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [Demetrios M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Demetrios%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612), [Wade DT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wade%20DT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23450612).Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. [Medicine (Baltimore)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602948/). 2015 Jan; 94(4): e411. doi: [10.1097/MD.0000000000000411](https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000411).
14. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2019.
15. [Amezcua L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amezcua%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25729639), [Conti DV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Conti%20DV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25729639), [Liu L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25729639), [Ledezma K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ledezma%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25729639), [Langer-Goulda AM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Langer-Goulda%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25729639). Place of birth, age of immigration, and disability in Hispanics with multiple sclerosis.[Mult Scler Relat Disord.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25729639) 2015; Jan;4(1):25-30.
16. Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA. Epidemiologic study of MS in Israel. I. An overall review of methods and findings. Arch Neurol. 1965;13:183–93.
17. Arikanoglu A, Shugaiv E, Tuzun E, Eraksoy M. Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis. Int J Neurosci. 2013;123(7):476–479. doi: 10.3109/00207454.
18. [Ascherio A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ascherio%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24289836).Environmental factors in multiple sclerosis. [Expert Rev Neurother.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289836) 2013 Dec;13(12 Suppl):3-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865866.
19. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiples clerosis. Part I: The role of infection. Ann. Neurol. 2007;61:288–299.
20. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiples clerosis: A review. J. Neuroimmune Pharmacol. 2010;5:271–277.
21. [AlZahrani AS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=AlZahrani%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30957131), [Alshamrani FJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alshamrani%20FJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30957131), [Al-Khamis FA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al-Khamis%20FA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30957131), [Al-Sulaiman AA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al-Sulaiman%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30957131), [Al Ghamdi WS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al%20Ghamdi%20WS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30957131), [Al Ghamdi OA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al%20Ghamdi%20OA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30957131), et al. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia. [Saudi Med J.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30957131) 2019 Apr;40(4):372-378. doi: 10.15537/smj.2019.4.24010.
22. [Beckett JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Beckett%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30626570), [Bird ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bird%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30626570), [Pittaway JK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pittaway%20JK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30626570), [Ahuja KD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahuja%20KD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30626570). Diet and Multiple Sclerosis: Scoping Review of Web-Based Recommendations. [Interact J Med Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626570) 2019 Jan 9;8(1):e10050. doi: 10.2196/10050.
23. Becklund BR, Severson KS, Vang SV, DeLuca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in dependent of vitamin D production. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010;107:6418–6423. doi: 10.1073/pnas.1001119107.
24. Briggs FS, Yu JC, Davis MF, Jiangyang J, Fu S, Parrotta E, et al. Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. Mult. Scler. Relat. Disord. 2018;28:11–16. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.007.
25. [Briones-Buixassa L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Briones-Buixassa%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Milà R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mil%C3%A0%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Aragonès J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C2%AA%20Aragon%C3%A8s%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Bufill E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bufill%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Olaya B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olaya%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Arrufat FX](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arrufat%20FX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374). Stress and multiple sclerosis: A systematic review considering potential moderating and mediating factors and methods of assessing stress. [Health Psychol Open.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070374) 2015 Nov 4;2(2):2055102915612271. doi: 10.1177/2055102915612271.
26. Brola W, Sobolewski P, Szczuchniak W, Goral A, Fudala M, Przybylski W. Association of seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels with disability and relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur. J. Clin. Nutr. 2016;70:995–999. doi: 10.1038/ejcn.2016.51.
27. [Bromley L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bromley%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30833865), [Horvath PJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horvath%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30833865), [Bennett SE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bennett%20SE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30833865), [Weinstock-Guttman B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weinstock-Guttman%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30833865), [Ray AD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ray%20AD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30833865). Impact of Nutritional Intake on Function in People with Mild-to-Moderate Multiple Sclerosis. [Int J MS Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30833865) 2019 Jan-Feb;21(1):1-9. doi: 10.7224/1537-2073.2017-039.
28. [Bronson C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bronson%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20927000), [Brewerton K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brewerton%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20927000), [Ong J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ong%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20927000), [Palanca C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palanca%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20927000), [Sullivan SJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sullivan%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20927000). Does hippotherapy improve balance in persons with multiple sclerosis: a systematic review. [Eur J Phys Rehabil Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927000) 2010 Sep;46(3):347-53.
29. [Burnard S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Burnard%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28755681), [Lechner-Scott J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lechner-Scott%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28755681), [Scott RJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scott%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28755681) . Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. [J Neurol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810546) 2016 Feb 15;361:213-9.
30. Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, Miller L, McFadyen A, Paul L. Physiotherapy rehabilitation for people with progressive multiple sclerosis: a systematic review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2016;97(1):141‐51.
31. Casadio M, Sanguineti V, Morasso P, Solaro C. Abnormal sensorimotor control, but intact force field adaptation, in multiple sclerosis subjects with no clinical disability. Mult. Scler. 2008; 14 (3): 330–342.
32. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud М, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos. Int. 1997;7:439–443. doi: 10.1007/s001980050030.
33. [Chenard CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chenard%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30832289), [Rubenstein LM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rubenstein%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30832289), [Snetselaar LG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Snetselaar%20LG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30832289), [Wahls TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wahls%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30832289). Nutrient Composition Comparison between a Modified Paleolithic Diet for Multiple Sclerosis and the Recommended Healthy U.S.-Style Eating Pattern.[Nutrients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30832289) 2019 Mar 1;11(3). pii: E537. doi: 10.3390/nu11030537.
34. Clerico M, DeMercanti S, Artusi CA, Durelli L, Naismith RT. Active CMV infection in two patients with multiples clerosis treated with alemtuzumab. Mult. Scler. 2017;23:874–876. doi: 10.1177/1352458516688350.
35. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2002;359:1221–1231. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08220-X.
36. Correale J, Farez MF. Smoking worsens multiples clerosis prognosis: two different pathways are involved. J Neuroimmunol. 2015;281:23–34. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.006.
37. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, et al. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. Mult Scler. 2010; 16:1367–1376.
38. [Dalgas U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dalgas%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25327395), [Stenager E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stenager%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25327395), [Sloth M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sloth%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25327395), [Stenager E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stenager%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25327395). The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. [Eur J Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327395) 2015; Mar;22(3):443-e34. doi: 10.1111/ene.12576.
39. DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85:290–297.
40. [Dennett R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dennett%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30907159), [Coulter E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coulter%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30907159), [Paul L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Paul%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30907159), [Freeman J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Freeman%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30907159). A qualitative exploration of the participants' experience of a web-based physiotherapy program for people with multiple sclerosis: Does it impact on the ability to increase and sustain engagement in physical activity? [Disabil Rehabil.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30907159) 2019;Mar 23:1-8. doi: 10.1080/09638288.2019.1582717.
41. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R. Smokingis a risk factor for early conversion to clinically definite multiples clerosis. Mult Scler. 2008;14(8):1026–1030. doi: 10.1177/1352458508093679.
42. Didonna A, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis. Codon Publications; Philadelphia, PA, USA: 2017.
43. [Dobson R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dobson%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30300457), [Giovannoni G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giovannoni%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30300457). Multiple sclerosis - a review.[Eur J Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300457) 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
44. Dodd K, Taylor N, Shields N. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler. 2011; 17:1362–1374.
45. Donnan PT, Parratt JD, Wilson SV, Forbes RB, O’Riordan JI, Swingler RJ. Multiple sclerosis in Tayside, Scotland: Detection of clustersusing a spatialscanstatistic. Mult. Scler. (Houndmills, Basingstoke, England) 2005;11:403–408. doi: 10.1191/1352458505ms1191oa.
46. [Edwards T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Edwards%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30243234), [Motl RW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Motl%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30243234), [Sebastião E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sebasti%C3%A3o%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30243234), [Pilutti LA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pilutti%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30243234). Pilot randomized controlled trial of functional electrical stimulation cycling exercise in people with multiple sclerosis with mobility disability. [Mult Scler Relat Disord.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30243234) 2018 Nov;26:103-111. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.020.
47. [Eftekharsadat B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eftekharsadat%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25668387), [Babaei-Ghazani A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Babaei-Ghazani%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25668387), [Mohammadzadeh M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mohammadzadeh%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25668387), [Talebi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Talebi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25668387), [Eslamian F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eslamian%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25668387), [Azari E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Azari%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25668387). Effect of virtual reality-based balance training in multiple sclerosis. [Neurol Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668387) 2015 Jun;37(6):539-44. doi: 10.1179/1743132815Y.0000000013.
48. [Esposito S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esposito%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28338444), [Bonavita S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bonavita%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28338444), [Sparaco](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sparaco%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28338444) [Gallo A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gallo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28338444), [Tedeschi G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tedeschi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28338444). The role of diet in multiple sclerosis: A review. [Nutr Neurosci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338444) 2018 Jul;21(6):377-390. doi: 10.1080/1028415X.2017.1303016.
49. Fabio RP, Choi T, Soderberg J, Hansen СР, Russell TG. Physical rehabilitation using telemedicine. J. Telemed. Telecare. 2007; 13 (5): 217–220.
50. [Fernández-Menéndez S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fern%C3%A1ndez-Men%C3%A9ndez%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26810546), [Fernández-Morán M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fern%C3%A1ndez-Mor%C3%A1n%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26810546), [Fernández-Vega I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fern%C3%A1ndez-Vega%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26810546), [Pérez-Álvarez A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C3%A9rez-%C3%81lvarez%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26810546), [Villafani-Echazú J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Villafani-Echaz%C3%BA%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26810546).. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. [J Neurol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810546) 2016 Feb 15;361:213-9. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.013.
51. Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, . Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. Eur J Appl Physiol. 2010; 110:435–443.
52. [Fromont A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fromont%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20551111), [Binquet C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Binquet%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20551111), [Sauleau EA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sauleau%20EA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20551111), [Fournel I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fournel%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20551111), [Bellisario A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bellisario%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20551111), [Adnet J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adnet%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20551111), et al. Geographic variations of  multiple sclerosis in France. [Brain.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551111) 2010 Jul;133(Pt 7):1889-99. doi: 10.1093/brain/awq134.
53. Galloway DA, Moore CS. miRNAs as emerging regulators of oligodendrocyte development and differentiation. Front CellDevBiol. 2016;4:59.
54. Gijbels D, Lamers I, Kerkhofs L, Alders G, Knippenberg E, Feys P. The Armeo Spring as training tool to improve upper limb functionality in multiple sclerosis: a pilot study. J. Neuroeng. Rehabil. 2011; 8: 5-29.
55. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. [Lancet Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30679040) 2019 Mar;18(3):269-285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
56. [Goodin DS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goodin%20DS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27637959). The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. [Handb Clin Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637959) 2016;138:173-206. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00011-2.
57. [Guan Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guan%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30539801), [Jakimovski D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jakimovski%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30539801), [Ramanathan M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramanathan%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30539801), [Weinstock-Guttman B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weinstock-Guttman%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30539801), [Zivadinov R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zivadinov%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30539801) The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to *in vivo* imaging. [Neural Regen Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30539801) 2019 Mar;14(3):373-386. doi: 10.4103/1673-5374.245462.
58. Harbo HF, Utsi E, Lorentzen AR, Kampman MT, Celius EG, Myhr KM, et al. Low frequency of the disease-associated DRB1\*15-DQB1\*06 haplotype may contribute to the low prevalence of multiple sclerosis in Sami. Tissue Antigens. 2007;69:299–304. doi: 10.1111/j.1399.
59. Hatzitaki V, Koudouni A, Orologas A. Learning of a novel visuo-postural co-ordination task in adults with multiple sclerosis. J. Rehabil. Med. 2006; 38 (5): 295–301.
60. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR. Smoking and disease progressionin MS. Arch Neurol. 2009;66(7):858–6413.
61. [Hedström AK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hedstr%C3%B6m%20AK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30251921). Smoking and its interaction with genetics in MS etiology.[Mult Scler.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30251921) 2019 Feb;25(2):180-186. doi: 10.1177/1352458518801727.
62. [Heine M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heine%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26358158), [van de Port I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20de%20Port%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26358158), [Rietberg MB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rietberg%20MB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26358158), [van Wegen EE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Wegen%20EE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26358158), [Kwakkel G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kwakkel%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26358158). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358158) 2015 Sep 11;(9):CD009956. doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2.
63. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G. Cigarette smoking and the progression of MS. Brain. 2005;128(Pt 6):1461–65.
64. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA. Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97:1153–1158. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
65. [Ilana Katz Sand](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Katz%20Sand%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30117071). The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. [Curr Nutr Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132382/). 2018; 7(3): 150–160.
66. [Iodice R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iodice%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28984619), [Manganelli F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manganelli%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28984619), [Dubbioso R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dubbioso%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28984619). The therapeutic use of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis - a review. [Restor Neurol Neurosci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984619) 2017;35(5):497-509. doi: 10.3233/R NN-170735.
67. [Jakimovski D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jakimovski%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30758665), [Weinstock-Guttman B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weinstock-Guttman%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30758665), [Gandhi S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gandhi%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30758665), [Guan Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guan%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30758665), [Hagemeier J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hagemeier%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30758665), [Ramasamy DP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramasamy%20DP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30758665). Dietary and lifestyle factors in multiple sclerosis progression: results from a 5-year longitudinal MRI study. [J Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30758665) 2019 Apr;266(4):866-875. doi: 10.1007/s00415-019-09208-0.
68. [Kalron A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kalron%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30620227), [Menascu S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Menascu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30620227), [Frid L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frid%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30620227), [Aloni R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aloni%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30620227), [Achiron A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Achiron%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30620227). Physical activity in mild multiple sclerosis: contribution of perceived fatigue, energy cost, and speed of walking. [Disabil Rehabil.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620227) 2019 Jan; 8:1-7. doi: 10.1080/09638288.2018.1519603
69. Kantele S, Karinkanta S, Sievanen H. Effects of long‐term whole‐body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: a meta‐analysis of randomized controlled trials. Journal of the Neurological Sciences. 2015;358(1‐2):31‐7.
70. Kappos L, Polman CH, Freedman MS. Treatment with interferon beta-1b delaysconversionto clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006;67(7):1242–52.
71. Kepczynska K, Zajda M, Lewandowski Z, Przedlacki J, Zakrzewska-Pniewska B. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. Neurol. Neurochir. Pol. 2016;50:251–257.
72. Koch MW, Metz LM, Kovalchuk O. Epigenetic changes in patients with MS. Nat RevNeurol. 2013;9(1):35–43.
73. Krause-Kyora B, Nutsua M, Boehme L, Pierini F, Pedersen DD, Kornell SC, et al. Ancient DNA study reveals HLA susceptibility locus for leprosy in medieval Europeans. Nat. Commun. 2018;9:1569. doi: 10.1038/s41467-018-03857-x.
74. Kular L, Liu Y, Ruhrmann S, Zheleznyakova G, Marabita F, Gomez-Cabrero D, et al. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1\*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. Nat. Commun. 2018;9:2397. doi: 10.1038/s41467-018-04732-5.
75. [Laia Briones-Buixassa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Briones-Buixassa%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Raimon Milà](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mil%26%23x000e0%3B%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Josep M, Aragonès](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%26%23x000aa%3B%20Aragon%26%23x000e8%3Bs%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Enric Bufill](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bufill%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Beatriz Olaya](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olaya%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374), [Francesc Xavier Arrufat](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arrufat%20FX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28070374). Stress and multiple sclerosis: A systematic review considering potential moderating and mediating factors and methods of assessing stress.[Health Psychol Open](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193283/). 2015 Jul; 2(2): 2055102915612271.
76. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, Smith J, Gonzales E, Amezcua L, еt al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnicstudy. Neurology. 2017;89:1330–1337. doi: 10.1212/WNL.0000000000004412.
77. Laursen JH, Sondergaard HB, Sorensen PS, Sellebjerg F, Oturai AB. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. Mult. Scler. Relat. Disord. 2016;10:169–173. doi: 10.1016/j.msard.2016.10.005.
78. [Leray E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leray%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26718593), [Moreau T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moreau%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26718593), [Fromont A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fromont%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26718593), [Edan G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Edan%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26718593). Epidemiology of multiple sclerosis. [Rev Neurol (Paris).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718593) 2016 Jan;172(1):3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
79. Li JS, Yao ZX. MicroRNAs: novelregulators of oligodendrocyte differentiation and potential the rapeutictargetsin demyelination-related diseases. Mol Neurobiol. 2012;45(1):200–12.
80. Li X, Xiao B, Chen XS. DNA Methylation: A newplayerin MS. Mol Neurobiol. 2017;54(6):4049–59.
81. [Lin CW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20CW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25545758), [Huang YP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20YP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25545758), [Pan S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25545758). Spinal cord injury is related to an increased risk of multiple sclerosis: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. [J Neurotrauma.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545758) 2015 May 1;32(9):655-9. doi: 10.1089/neu.2014.3723.
82. Liu Z, Zhang TT, Yu J. Excess body weight during childhood and adolescence is associated with the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. Neuroepidemiology. 2016;47:103–108. doi: 10.1159/0004508548.
83. [Lunny CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lunny%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24246497), [Fraser SN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fraser%20SN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24246497), [Knopp-Sihota JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Knopp-Sihota%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24246497). Physical trauma and risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. [J Neurol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246497) 2014 Jan 15;336(1-2):13-23.
84. Magyaria M, Henriksenb N, Pflegerc CC, Sørensend PS. Physical and social environment and the risk of multiple sclerosis. Mult. scler. andrelat. disord. 2014; 3: 600–606.
85. Malik O, Donnelly A, Barnett M. Fast Facts: Multiple sclerosis. Oxford: Health Press limited. 2014. 136p.
86. Mechelli R, Manzari C, Policano C, Annese A, Picardi E, Umeton R, et al. Epstein-Barr virus genetic variant sare associated with multiples clerosis. Neurology. 2015;84:1362–1368.
87. Medina-Perez C, de Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, et al. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. NeuroRehabilitation. 2014; 34:523–553.
88. Mikaeloff Y, Caridade S, Suissa M, KIDSEP StudyGroup. Clinically observed chickenpox and the risk of childhood-onset MS. Am J Epidemiol. 2009;169(10):1260–66.
89. [Milena A Gianfrancesco](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gianfrancesco%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28356466),  [Pernilla Stridh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stridh%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28356466),  [Brooke Rhead](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rhead%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28356466), [Xiaorong Shao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shao%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28356466),  [Edison Xu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28356466),  [Jennifer S. Graves](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Graves%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28356466), et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. [Mult Scler Relat Disord.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619429) 2017 May;14:35-45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014.
90. [Mooventhan A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mooventhan%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28599839), [Nivethitha L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nivethitha%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28599839). Evidence based effects of yoga in neurological disorders. [J Clin Neurosci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599839)2017 Sep;43:61-67.doi: 10.1016/j.jocn.2017.05.012.
91. [Motl RW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Motl%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31022481), [Backus D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Backus%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31022481), [Neal WN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neal%20WN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31022481), [Cutter G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cutter%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31022481), [Palmer L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palmer%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31022481), [McBurney R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McBurney%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31022481), et al. Rationale and design of the STEP for MS Trial: Comparative effectiveness of Supervised versus Telerehabilitation Exercise Programs for Multiple Sclerosis. [Contemp Clin Trials.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022481) 2019 Apr 22. pii: S1551-7144(18)30772-9. doi: 10.1016/j.cct.2019.04.013
92. MS Barometer 2011. Brussels: European Multiple Sclerosis Platform; 2011. Available at: <http://www.emsp.org/projects/ms-id/160-ms-barometer-2011>. Accessed October 10, 2013.
93. Munger KL, Fitzgerald KC, Freedman MS. No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT. Neurology. 2015;85:1694–1701. doi: 10.1212/WNL.00000000000020995.
94. Murray J. Multiple sclerosis – the history of a disease. New York: Demos Medical Publishing. 2005.168 p.
95. Myhr KM. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 2009;286:104–108. doi: 10.1016/j.jns.2009.05.002.
96. Napier MD, Poole C, Satten GA, Ashley-Koch A, Marrie RA, Williamson DM. Heavy metals, organic solvents, and multiple sclerosis: An exploratory look at gene-environment interactions. Arch Environ Occup Health. 2016;71:26–34. doi: 10.1080/19338244.2014.937381.
97. [Nazari F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nazari%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26581073), [Soheili M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soheili%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26581073), [Hosseini S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hosseini%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26581073), [Shaygannejad V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shaygannejad%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26581073). A comparison of the effects of reflexology and relaxation on pain in women with multiple sclerosis. [J Complement Integr Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581073) 2016 Mar;13(1):65-71. doi: 10.1515/jcim-2015-0046.
98. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. Neurology. 1994;44:1687–1692.
99. Norval M, Halliday GM. The consequences of UV-induced immunosuppression for human health. Photochem. Photobiol. 2011;87:965–977. doi: 10.1111/j.1751-1097.2011.00969.
100. O’Gorman C, Bukhari W, Todd A, Smoking increases the risk of MS in Queensland, Australia. J ClinNeurosci. 2014;21(10):1730–33.
101. Paltamaa J, Sjögren T, Peurala SH, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta‐analysis of randomized controlled trials. Journal of Rehabilitation Medicine. 2012;44(10):811‐23.
102. Pandit L, Ramagopalan SV, Malli C, D’Cunha A, Kunder R, Shetty R. Association of vitamin D and multiple sclerosis in India. Mult. Scler. (Houndmills, Basingstoke, England) 2013;19:1592–1596. doi: 10.1177/1352458513482375.
103. [Pawik M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pawik%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30968613), [Kowalska J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kowalska%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30968613), [Rymaszewska J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rymaszewska%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30968613). The effectiveness of whole-body cryotherapy and physical exercises on the psychological well-being of patients with multiple sclerosis: A comparative analysis. [Adv Clin Exp Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30968613) 2019 Apr 5. doi: 10.17219/acem/104529.
104. [Petersen ER](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Petersen%20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30070595), [Søndergaard HB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%B8ndergaard%20HB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30070595), [Laursen JH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Laursen%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30070595), [Olsson AG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olsson%20AG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30070595), [Börnsen L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=B%C3%B6rnsen%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30070595), [Soelberg Sørensen P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soelberg%20S%C3%B8rensen%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30070595), et al. Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. [Mult Scler.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30070595) 2018 Aug 2:1352458518791753. doi: 10.1177/1352458518791753.
105. [Pierrot-Deseilligny C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pierrot-Deseilligny%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28619429), [Souberbielle JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Souberbielle%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28619429). Vitamin D and multiple sclerosis: An update.[Neurology](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405763/). 2017 Apr 25; 88(17): 1623–1629.
106. [Pozuelo-Moyano B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pozuelo-Moyano%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24819942), [Benito-León J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benito-Le%C3%B3n%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24819942). Diet and multiple sclerosis. [Rev Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819942) 2014 May 16;58(10):455-64.
107. Ramanujam R, Hedstrom AK, Manouchehrinia A. Effect of smoking cessatio non multiples clerosis prognosis. JAMA Neurol. 2015;72(10):1117–1123.
108. Regan J, Murphy A, Chiang M, McMahon BP, Coughlan T, Walshe M. Botulinum toxin for upper oesophageal sphincter dysfunction in neurological swallowing disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews.2014; Issue 5. DOI: [10.1002/14651858.CD009968.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009968.pub2)
109. [Renfrew ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Renfrew%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30299176), [Flowers P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Flowers%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30299176), [Lord AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lord%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30299176), [Rafferty D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rafferty%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30299176), [McFadyen AK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McFadyen%20AK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30299176), [Bowers R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bowers%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30299176). et al. An exploration of the experiences and utility of functional electrical stimulation for foot drop in people with multiple sclerosis. [Disabil Rehabil.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30299176) 2018 Oct 9:1-9. doi: 10.1080/09638288.2018.1501100.
110. [Riccio P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Riccio%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29067566), [Rossano R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rossano%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29067566), Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. [Neurotherapeutics.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067566) 2018 Jan;15(1):75-91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4.
111. [Risco J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Risco%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216), [Maldonado H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maldonado%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216), [Luna L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luna%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216), [Osada J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Osada%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216), [Ruiz P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruiz%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216), [Juarez A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Juarez%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216), [Vizcarra D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vizcarra%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21551216). Latitudinalprevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. [MultScler.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21551216) 2011 Sep;17(9):1055-9. doi: 10.1177/1352458511405562.
112. Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT. Comparing endurance-and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study*.*Clin Rehabil. 2011; 25:14–25.
113. [Safari R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Safari%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28631984), [Van der Linden ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20der%20Linden%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28631984), [Mercer TH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mercer%20TH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28631984).Effect of exercise interventions on perceived fatigue in people with multiple sclerosis: synthesis of meta-analytic reviews. [Neurodegener Dis Manag.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631984) 2017 Jun;7(3):219-230. doi: 10.2217/nmt-2017-0009.
114. [Sajedi SA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sajedi%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22998435),  [Abdollahi F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abdollahi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22998435).Geomagnetic disturbances may be environmental risk factor for multiple sclerosis: an ecological study of 111 locations in 24 countries. [BMC Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998435) 2012 Sep 24;12:100. doi: 10.1186/1471-2377-12-100.
115. [Salomè Angela](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Angela%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31016045), [Sasso D'Elia Tullia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tullia%20SD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31016045), [Franchini Giorgia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giorgia%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31016045), [Santilli Valter](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valter%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31016045), and [Paolucci Teresa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Teresa%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31016045). Occupational Therapy in Fatigue Management in Multiple Sclerosis: An Umbrella Review.[Mult Scler Int](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448334/). 2019;2027947. Published online 2019 Mar 21. doi: [10.1155/2019/2027947](https://dx.doi.org/10.1155/2019/2027947).
116. [Sánchez-Lastra MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%A1nchez-Lastra%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30623859), [Martínez-Aldao D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mart%C3%ADnez-Aldao%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30623859), [Molina AJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molina%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30623859), [Ayán C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ay%C3%A1n%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30623859). Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. [Mult Scler Relat Disord.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30623859) 2019 Feb;28:199-212. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.006.
117. Scolding N, Wilkins A. Multiplesclerosis. Oxford University Press. 2012. 79p.
118. [Serafini B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serafini%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20535037), [Severa M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Severa%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20535037), [Columba-Cabezas S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Columba-Cabezas%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20535037), [Rosicarelli B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosicarelli%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20535037), [Veroni C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Veroni%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20535037), [Chiappetta G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chiappetta%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20535037), et al. Epstein-Barr virus latent infection and BAFF expression in B cells in the multiple sclerosis brain: implications for viral persistence and intrathecal B-cell activation. [J Neuropathol Exp Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535037) 2010 Jul;69(7):677-93. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181e332ec.
119. Simpson SJr, Blizzard L, Otahal P, VanderMei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiples clerosis: A meta-analysis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2011;82:1132–1141.
120. Smith R.M., Adeney-Steel M., Fulcher G., Longley W.A. Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2006; 87 (5): 723–727.
121. Spitzer C, Bouchain M, Winkler LY, et al.  Childhood trauma in multiple sclerosis: A case-control study. Psychosomatic Medicine. 2012;74: 312–318.
122. Sundstrom P, Nystrom L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for MS. Eur J Neurol. 2008;15(6):579–83.
123. Tanasescu R, Constantinescu CS, Tench CR, Manouchehrinia A. et al. Smoking cessationand the reduction of disability progression in Multiple Sclerosis: a cohort study. Nicotine TobRes. 2017.
124. [Tao C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tao%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751), [Simpson SJr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simpson%20S%20Jr%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751), [Taylor BV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Taylor%20BV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751), [Blizzard L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blizzard%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751), [Lucas RM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lucas%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751), [Ponsonby AL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ponsonby%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29937751),  et al. Onset Symptoms, Tobacco Smoking, and Progressive-Onset Phenotype Are Associated With a Delayed Onset of Multiple Sclerosis, and Marijuana Use With an Earlier Onset. [Front Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29937751) 2018 Jun 8;9:418. doi: 10.3389/fneur.2018.00418.
125. [Tarlinton RE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tarlinton%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30646507), [Khaibullin T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khaibullin%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30646507), [Granatov E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Granatov%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30646507), [Martynova E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martynova%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30646507), [Rizvanov A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rizvanov%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30646507), [Khaiboullina S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khaiboullina%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30646507). The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. [Int J Mol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646507) 2019 Jan 14;20(2). pii: E303. doi: 10.3390/ijms20020303.
126. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of MS. Br J ObstetGynaecol. 1998;105(12):1296–91166.
127. vanderVuurst deVries RM, Mescheriakova JY, Runia TF. Smoking at time of CIS increases the risk of clinically definite MS. J Neurol. 2018;265(5):1010–15.
128. Vanheusden M, Stinissen P, Hart BA, Hellings N. Cytomegalovirus: A culpritor protector in multiple sclerosis? Trends Mol. Med. 2015;21:16–23. doi: 10.1016j.molmed.2014.11.002.
129. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptive sandre productive factor sin MS incidence. Contraception. 1993;47(2):161–68.
130. [Wahls TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wahls%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30736445), [Chenard CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chenard%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30736445), [Snetselaar LG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Snetselaar%20LG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30736445). Review of Two Popular Eating Plans with in the Multiple Sclerosis Community: Low Saturated Fat and Modified Paleolithic. [Nutrients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30736445) 2019 Feb 7;11(2):352. doi: 10.3390/nu11020352.
131. Wang Y, Marling SJ, Beaver EF, Severson KS, Deluca HF. UV light selectively inhibits spinal cord inflammation and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis. Arch. Biochem. Biophys. 2015;567:75–82. doi: 10.1016/j.abb.2014.12.01.
132. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003;100:12877–12882. doi: 10.1073/pnas.1932604100.
133. [Zhu Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30408516), [Yang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30408516), [Li J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30408516). Does acupuncture help patients with spasticity? A narrative review. [Ann Phys Rehabil Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30408516) 2018 Nov 5. pii: S1877-0657(18)31477-5. doi: 10.1016/j.rehab.2018.09.010.

ТРАНСЛІТЕРАЦІЯ

1. Antoniuk T, Rozsiianyi skleroz: sytuatsiia, analiz problem v Ukraini. Neironews.2018;3(96):6-9.

2. Balatska NI. Defitsyt vitaminu D u naselennia Ukrainy ta chynnyky ryzyku yoho rozvytku. Visn. nauk. doslid. 2013;1:37–40.

3. Bobryk NV. Kliniko-epidemiolohichna kharakterystyka rozsiianoho sklerozu u Volynskii oblasti (avtoreferat) Kyiv:2017. 20s.

4. Moskovko SP, Malyk SL. Otsinka znachushchosti soniachnoi ekspozytsii ta osoblyvostei fenotypu shkiry na ryzyk rozvytku mnozhynnoho sklerozu v populiatsii Vinnytskoi oblasti. Mizhnar. nevroloh. zhurnal.2015; 8(70):19–24.

5. Orynchak L. B. Aktualnist problemy rozsiianoho sklerozu u vahitnykh. Ukr. nevroloh. zhurnal. 2014; 1:19–24.

6. PeresedovaAV, Chernykova LA, Zavalyshyn YA. Fyzycheskaia reabylytatsyia pry rasseiannom skleroze: obshchye pryntsypы y sovremennыe vыsokotekhnolohychnыe metodы. Vestnyk RAMN.2013;10:14–21.

7. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC,. Giovannoni G. Rasseiannыi skleroz: faktorы ryska, prodromalnaia faza y veroiatnыe prychynnыe sviazy. The Lancet Neurology (Ukrainian Edition). 2012; 2(35):36–51.

8. Tets AB, Kalashnykova YV, Povytchan OIu. Znachenye fyzycheskoi reabylytatsyy v kompleksnom lechenyy rasseiannoho skleroza. Fizychna reabilitatsiia ta rekreatsiino-ozdorovchi tekhnolohii . 2017;2:75- 87.

9. Chupryna HM. Rozsiianyi skleroz: kliniko-patohenetychni kharakterystyky ta terapevtychni pidkhody z urakhuvanniam komorbidnosti(dysertatsiia) Kyiv: 2017. 409s.

10. Shulha OD, Palinnia yak faktor ryzyku rozsiianoho sklerozu: rezultaty kohortnoho doslidzhennia u zhyteliv Volynskoi oblasti. Scientific journal «Science rise» 2016;3(18):66-70.