

TARQOQ SKLEROZ KASALLIGINING TURLI BOSQICHLARIDA QO'LLANILADIGAN AUTOIMMUN TERAPIYA USULLARI

<https://doi.org/10.70728/tech.v3.i05.009>

*Ataniyazov Maxsudjan Kamallidinovich,
Aliyeva Maxzuna Nizomjon qizi
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

Annotatsiya Tarqoq skleroz (TS) — markaziy asab tizimining surunkali autoimmun kasalligi boʻlib, unda immun tizimi miyelin qobigʻiga zarar yetkazadi. Kasallik turli klinik shakllarda kechadi: qaytalanuvchi-remissiyali, ikkilamchi progressiv va birlamchi progressiv. Tarqoq sklerozning bosqichiga qarab davolash strategiyasi farqlanadi. Oʻtkir xurujlar uchun yuqori dozali kortikosteroidlar qoʻllanadi, kasallikni modifikatsiya qiluvchi terapiyalar (DMT) esa xurujlar sonini kamaytiradi. Progressiv shakllarda B-hujayralarga yoʻnaltirilgan terapiya va maqsadli immunoterapiya samarali hisoblanadi. Har bir dori guruhi taʼsir mexanizmi, xavfsizlik profili va qoʻllash koʻrsatmalari boʻyicha tahlil qilindi. Shu bilan birga, zamonaviy ilmiy izlanishlar uzoq muddatli natijalarni yaxshilashga qaratilgan.

Kalit soʻzlar: tarqoq skleroz, autoimmun terapiya, DMT, kortikosteroidlar, monoklonal antitanachalar, maqsadli immunoterapiya

AUTOIMMUNE THERAPY METHODS USED AT DIFFERENT STAGES OF MULTIPLE SCLEROSIS

Annotation Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, in which the immune system damages the myelin sheath of nerve fibers. The disease manifests in different clinical forms: relapsing-remitting, secondary progressive, and primary progressive. Different treatment strategies are applied depending on the disease stage. High-dose corticosteroids are used to manage acute exacerbations, while disease-modifying therapies (DMTs) reduce relapse frequency. In progressive forms, targeted immunotherapies and B-cell-directed treatments are effective. Each drug group was analyzed in terms of mechanism of action, safety profile, and clinical indications. Current research focuses on improving long-term outcomes and patient quality of life.

Keywords: multiple sclerosis, autoimmune therapy, DMT, corticosteroids, monoclonal antibodies, targeted immunotherapy

МЕТОДЫ АУТОИММУННОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАССЕЯНН

Аннотация Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, при котором иммунная система повреждает миелиновую оболочку нервных волокон. Болезнь проявляется в

различных клинических формах: ремиттирующе-рецидивирующей, вторично-прогрессирующей и первично-прогрессирующей. В зависимости от стадии заболевания применяются разные стратегии лечения. Для купирования острых обострений используют высокие дозы кортикостероидов, а препараты, модифицирующие течение болезни (DMT), снижают частоту рецидивов. В прогрессирующих формах эффективны таргетные иммунотерапии и В-клеточные методы. Каждая группа препаратов была проанализирована по механизму действия, профилю безопасности и показаниям к применению. Современные исследования направлены на улучшение долгосрочных результатов и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, аутоиммунная терапия, DMT, кортикостероиды, моноклональные антитела, таргетная иммунотерапия

2026-yilda dunyo bo'yicha taxminan 2,9 million kishi tarqoq skleroz (TS) bilan yashamoqda. So'nggi o'n yillikda kasallikning tarqalishi barcha hududlarda oshdi. Bu asosan diagnostika usullarining yaxshilanishi, hisobga olish tizimining takomillashuvi va bemorlarning uzoqroq yashashi bilan bog'liq.

TS tarqalishi notekis bo'lib, u "kenglik gradienti" deb ataladigan geografik naqshga ega. Odatda, ekvatoridan uzoqlashgan sari kasallik ko'proq uchraydi. Yevropa va Shimoliy Amerika – 100 000 aholiga 100 dan ortiq holat. Ekvatorga yaqin davlatlar, jumladan Afrika va Janubi-Sharqiy Osiyoda – 100 000 aholiga 5–10 dan kam holat. *Eng yuqori ko'rsatkichga ega davlatlar:* Shvetsiya – 219/100 000, Kanada – 182/100 000, Norvegiya – 176/100 000, Germaniya – 149/100 000.

Ayollarda TS erkaklarga nisbatan ancha ko'p uchraydi. Global nisbat taxminan 3:1 (ayol:erkak). Ba'zi mamlakatlarda bu nisbat 4:1 ga yetadi. O'rtacha tashxis qo'yilish yoshi – 32 yosh. Ammo TS har qanday yoshda rivojlanishi mumkin. Dunyo bo'yicha 18 yoshgacha bo'lgan taxminan 30 000 bola va o'smir ushbu kasallik bilan yashamoqda.

So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ilgari "past xavfli" deb hisoblangan hududlarda (masalan, Tayvan, Misr va Jazoir) kasallik tarqalishining eng tez o'sishi kuzatilmoqda. Bu global vaziyat o'zgarayotganini va turmush tarzi hamda atrof-muhit omillari ta'sirini ko'rsatadi. Dunyo bo'yicha 2,8–2,9 million kishi TS bilan yashaydi. Bu ko'rsatkich 2013-yildan beri barcha hududlarda oshgan. Global tarqalish – har 100 000 aholiga 35,9 ta holat. Har 5 daqiqada bir kishi TS tashxisi bilan aniqlanadi.

TS ni davolash uchun mo'ljallangan dori vositalari quyidagilarni o'z ichiga oladi: o'tkir zo'rayishlarni (xurujlarni) boshqarish uchun dorilar, kasallikning tabiiy kechishini o'zgartiruvchi davo chora-tadbiri (DMT), hamda zo'rayishdan keyin saqlanib qoladigan simptomlarni yengillashtiruvchi simptomatik dorilar, relapslarni (qayta qo'zish yoki xurujlarni) davolash.

Kasallik zo'rayishlarini boshqarish asosan glyukokortikoidlar qo'llashga asoslanadi. O'tkir bosqichda vena ichiga metilprednizolon yuboriladi. Yengilroq holatlarda esa og'iz orqali yuqori dozada dorilar, masalan prednizon, qo'llanadi [1,2].

Bundan tashqari, relaps davrida vena ichiga immunoglobulin (IVIG) ham qo'llanishi mumkin [3].

Farmakologik usullarga qo'shimcha ravishda, terapevtik plazma almashinuvi (TPE) steroidlarga javob bermaydigan o'tkir relapslarni davolash uchun tasdiqlangan usul hisoblanadi [4].

Yevropa Dori Vositalari Agentligi (EMA) ma'lumotlariga ko'ra, hozirda taxminan 20 ta kasallikni **modifikatsiya qiluvchi terapiyalar** (DMT) ro'yxatdan o'tgan bo'lib, ular kasallik faolligini samarali nazorat qilish imkonini beradi. Ushbu terapiyalar samaradorligiga qarab tasniflanadi va baholash quyidagi ko'rsatkichlar asosida amalga oshiriladi [5]:

- Kengaytirilgan Nogironlik Holati Shkalasi (EDSS)
- Yillik relaps ko'rsatkichi (ARR)
- MRT (magnit-rezonans tomografiya) natijalari

Shunga ko'ra, ular ikki guruhga bo'linadi:

- Past yoki o'rtacha samarali dori vositalari (LETA)
- Yuqori samarali dori vositalari (HETA)

Bundan tashqari, DMTlar turli yo'llar bilan qo'llanilishi mumkin:

- Og'iz orqali (masalan, dimetil fumarat)
- Teri ostiga (masalan, interferon β)
- Tomir ichiga (masalan, natalizumab)

DMT tanlashda aniq dori molekulasi samaradorligi va xavfsizlik profili asosiy mezon bo'lishi kerak [6].

Past yoki o'rtacha samaradorlikka ega preparatlar (LETAs) LETAlar orasida **interferon β** (IFN- β) — RRMS (relaps-remissiya shaklidagi MS) davolash uchun ro'yxatdan o'tkazilgan birinchi DMT bo'lib, hozirgacha ushbu turdagi TS uchun birinchi qator terapiya sifatida ko'rib chiqiladi [7].

IFN- β ning immunomodulyator va antiproliferativ ta'sir mexanizmlari ko'p yo'nalishli bo'lib, hali to'liq o'rganilmagan. IFN- β antigen taqdim etuvchi hujayralarda (APC) asosiy gistomutanosiblik kompleksi II (MHC II) ekspressiyasini kamaytiradi. Bu asosan JAK-STAT signal yo'llarini modulyatsiya qilish orqali amalga oshadi [8].

PRISMS randomizatsiyalangan, ikki tomonlama ko'r (double-blind), plasebo-nazoratli klinik tadqiqotiga ko'ra, IFN- β bilan davolash:

- relaps tezligini 33% gacha kamaytirgan,
- birinchi relaps gacha bo'lgan vaqtni 5 oygacha uzaytirgan (plasebo bilan solishtirganda) [9].

Yana bir LETA preparati — **glatiramer atsetat** (GA) ham immunomodulyator ta'sirga ega. U miyelin asosiy oqsiliga (MBP) o'xshash bo'lib, T-hujayralarning haqiqiy miyelin qobig'iga qarshi yallig'lanish javobini kamaytiradi. Shuningdek, tadqiqotlar

shuni ko'rsatadiki, GA bir nechta neyrotrofik omillar ajralishini qo'zg'atadi, bu esa neyroregenerativ ta'sirga olib keladi [10,11]. Pilot tadqiqotda GA zo'rayishlar sonini sezilarli kamaytirgan (ARR taxminan 78% ga kamaygan). Ammo keyingi klinik tadqiqotlarda samaradorlik pastroq ko'rsatildi. Masalan, GALA (3-bosqich, randomizatsiyalangan, plasebo-nazoratli) tadqiqotida relapslar 34% ga kamaygani aniqlangan [12,13,14].

LETAlar guruhiga **fumaratlar** ham kiradi. Ulardan eng ko'p qo'llaniladigani — **dimetil fumarat** bo'lib, dastlab psoriazni davolash uchun ishlatilgan va keng spektrli yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega.

U bir nechta metabolik yo'llarni modulyatsiya qiladi, jumladan:

- Nrf2 (antioksidant rolga ega omil),
- FoxP3+ T-hujayralar sonini oshiradi,
- CD8+ T-hujayralar va B-hujayralar sonini kamaytiradi.

Dimetil fumarat Nrf2 ga bog'liq bo'lmagan yo'llar orqali ham ta'sir qilishi mumkin, shu orqali immun hujayralarning qon-miya to'sig'i (BBB) orqali migratsiyasini kamaytiradi. DEFINE (3-bosqich, randomizatsiyalangan, ikki tomonlama ko'r, plasebo-nazoratli) tadqiqotida dimetil fumarat ARR ni 53% ga kamaytirgan [15,16].

Navbatdagi LETA preparati — **teriflunomid**. U antiproliferativ ta'sirga ega bo'lib, mitoxondrial dihidroorotat degidrogenazaga ta'sir qilib, pirimidin sintezini bloklaydi. Teriflunomid tez bo'linuvchi hujayralarga, jumladan autoimmun limfotsitlarga ta'sir qiladi va shu orqali MS dagi yallig'lanish javobini tartibga soladi. [17,18].

Yana bir DMT guruhi — **HETAlar** (High-Efficacy Treatment Agents) — bu **S1P** (sphingosine-1-phosphate) retseptor modulyatorlarini o'z ichiga oladi: fingolimod, siponimod (SPMS davolash uchun ro'yxatdan o'tgan), ozanimod va ponesimod [19]. **Fingolimod** ushbu guruhdagi birinchi ro'yxatdan o'tgan preparat hisoblanadi. Uning ta'sir mexanizmi tabiiy molekulani taqlid qilishga asoslanadi: fingolimodning faol metaboliti — fingolimod-fosfat, S1P ga o'xshaydi. S1P limfotsitlarning limfa tugunlaridan qon aylanishiga ko'chishini tartibga solishda muhimdir. Fingolimod limfotsitlarda S1P retseptorlarini kamaytiradi va shu bilan ularning markaziy nerv tizimiga (CNS) kirishini cheklaydi, bu esa immunosupressiv ta'sir ko'rsatadi [20]. FREEDOMS II (3-bosqich, ikki tomonlama ko'r, randomizatsiyalangan, plasebo-nazoratli) tadqiqotiga ko'ra, fingolimod relaps tezligini (ARR) plasebo bilan solishtirganda 48% ga kamaytirgan. Biroq, EDSS bo'yicha o'lchangan tasdiqlangan nogironlik rivojlanishi bo'yicha sezilarli farq kuzatilmagan [21].

Mitoksantron — TS davolashda ishlatiladigan antineoplastik preparat. Asosiy mexanizm: DNK ga interkalyatsiya qilinadi va kross-linglar hosil qiladi, bu DNK iplarida uzilishlarga olib keladi, chunki u topoizomeraza II inhibitoridir. Mitoksantron uzoq vaqt davomida agressiv RRMS va tez rivojlanuvchi SPMS bemorlarida samarali hisoblangan [22,23]. MIMS (plasebo-nazoratli, ikki tomonlama ko'r, randomizatsiyalangan, ko'p markazli) tadqiqotida mitoksantron ARR ni 68% gacha kamaytirgan. Biroq, u kardiotoksik ta'sirga ega bo'lgani uchun kam ishlatiladi [24, 25].

Monoklonal antitanachalar (mAbs) TS davolashda ham ishlatiladi. Ushbu HETAlar orasida birinchi ro'yxatdan o'tgan mAb — *natalizumab*. U $\alpha 4\beta 1$ -integrinni bloklaydi, autoreaktiv limfotsitlarning BBB orqali ko'chishini to'xtatadi. AFFIRM (3-bosqich, ikki tomonlama ko'r, plasebo-nazoratli) tadqiqotida relaps xavfi 68% ga kamaygan. Shuningdek, natalizumab EDSS bo'yicha nogironlik rivojlanish xavfini kamaytiradi. Biroq, u ko'pincha progressiv multifokal leukoensefalopatiya bilan bog'liq [26,27,28].

Alemtuzumab CD52 ga yo'naltirilgan. CD52 antijeni va uning immun javobidagi roli haqida hali kam ma'lumot mavjud, ammo u B va T limfotsitlarda mavjudligi aniqlangan va MS patogenezi uchun muhim. Alemtuzumab ushbu hujayralarni kamaytiradi va kasallik faoliyatini pasaytiradi. CARE-MS I (3-bosqich, randomizatsiyalangan, rater-masked) tadqiqotida alemtuzumab IFN- β bilan solishtirganda relaps xavfini 59% ga kamaytirgan [29,30,31,32].

Anti-CD20 preparatlari: *ocrelizumab*, *rituximab*, *ofatumumab* va *ublituximab* kabi anti-CD20 vositalar ham mavjud bolib, ularning mexanizmi B limfotsitlarga ta'sir qilish va B hujayralarni kamaytirishga asoslangan. Rituximab va ofatumumab uchun komplementga bog'liq sitotoksiklik kuzatilgan. Ocrelizumab va ublituximab uchun antitanachaga bog'liq sitotoksiklik aniqlangan [33,34]. OPERA II (3-bosqich, ko'p markazli, randomizatsiyalangan, ikki tomonlama ko'r, faol nazoratli) tadqiqotida ocrelizumab ARR ni IFN- β bilan solishtirganda 47% ga kamaytirgan [35]. Meta-tahlilga ko'ra, ocrelizumab PPMS da eng yuqori samaradorlikni ko'rsatgan [36]. Rituximab RRMS davolashda keng ishlatiladi, ammo hozirgacha ro'yxatdan o'tmagan. 72 haftalik, ochiq-label, 1-bosqich tadqiqotda 80% dan ortiq bemor relapslarsiz qolgan [37]. RIFUND-MS (3-bosqich, rater-blinded, randomizatsiyalangan nazoratli) tadqiqotida, dimetil fumarat bilan solishtirganda, rituximab ARR ni 19% ga kamaytirgan [38,39,40].

Elezanumab (ABT-555) — repulsive guidance molecule A (RGMa) ga yo'naltirilgan inson antitanasi [41]. Ushbu molekula markaziy asab tizimi (CNS) va boshqa to'qimalarda kattalarda ifodalanadi, lekin sichqoncha embrionlarida yuqori ifodalanishi RGMa CNS rivojlanishida muhim rol o'ynashini ko'rsatadi [42]. RGMa CNSdagi yallig'lanish yoki travmatik jarohatdan keyin regenerativ jarayonlarga xalaqit beradi, aksonlarning o'sishini va oligodendrotsitlarning tiklanishini inhibe qiladi [43, 44]. Tadqiqotlar RGMa qon-miya to'siq (BBB) yaxlitligini tartibga solishda ishtirok etishini ko'rsatdi, bu eksperimental autoimmun ensefalomielit (EAE, MS hayvon modeli) bilan induktsiya qilingan hayvonlarda va inson miya mikrovaskulyar endotelial hujayra kulturasida kuzatilgan. EAE rivojlanishi davomida RGMa darajalari oshadi, shu bilan birga zonula occludens 1 (ZO-1) va claudin-5 kabi zich bog'lanish komponentlari darajasi pasayadi. O'tkir MS bilan kasallangan shaxslarda, qon serumidagi RGMa darajalari sog'lom nazorat guruhlariga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'ladi [45].

Xulosa: Yuqoridagi taxlillar shuni ko'rsatdiki, bosqichga mos autoimmun terapiya tanlovi kasallik faolligini nazorat qilish, xurujlar sonini kamaytirish va uzoq muddatli nevrologik nogironlikning oldini olishda muhim rol o'ynaydi.

ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Reichardt HM, Gold R, Lühder F. Tarqoq skleroz va eksperimental autoimmun ensefalomiyelitda glyukokortikoidlar. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6-jild, 11-son, 1657–1670-betlar, 2006-yil noyabr.
2. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Tarqoq skleroz relapsida og‘iz orqali va vena ichiga yuboriladigan steroidlar: tizimli ko‘rib chiqish va meta-tahlil. *Journal of Neurology*, 264-jild, 8-son, 1697–1704-betlar, 2017-yil avgust.
3. Sorensen PS. Tarqoq sklerozda vena ichiga yuboriladigan poliklonal inson immunoglobulinlari. *Neurodegenerative Diseases*. 2008; 5-jild, 1-son: 8–15-betlar.
4. Moser va boshqalar. Tarqoq skleroz va autoimmun ensefalitda terapevtik plazmaferez: ko‘rsatmalar, samaradorlik va xavfsizlikni taqqoslovchi tadqiqot. *Brain Sciences*. 2019; 9-jild, 10-son: 267-bet.
5. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. Relaps-remissiya shaklidagi tarqoq skleroz bilan davolanmagan (treatment-naïve) bemorlarda yuqori samarali terapiyalar. *CNS Drugs*. 2022-yil dekabr; 36-jild, 12-son: 1285–1299-betlar.
6. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung H-P. Tarqoq skleroz: yuqori samarali dorilar bilan erta davolash vaqti keldi. *Journal of Neurology*. 2024-yil yanvar; 271-jild, 1-son: 105–115-betlar.
7. Gajofatto A, Benedetti MD. Tarqoq skleroz uchun davolash strategiyalari: qachon boshlash, qachon almashtirish, qachon to‘xtatish? *World Journal of Clinical Cases*. 2015; 3-jild, 7-son: 545-bet.
8. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Tarqoq sklerozda interferon β . *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018-yil noyabr; 8-jild, 11-son: a032003.]
9. Ebers GC. Relaps-remissiya MSda interferon β -1a ning randomizatsiyalangan, ikki tomonlama ko‘r, plasebo-nazoratli tadqiqoti. *The Lancet*. 1998; 352-jild, 9139-son: 1498–1504-betlar.
10. Schrempf W, Ziemssen T. Glatiramer atsetat: tarqoq sklerozdagi ta‘sir mexanizmlari. *Autoimmunity Reviews*. 2007-yil avgust; 6-jild, 7-son: 469–475-betlar.
11. Prod‘homme T, Zamvil SS. Glatiramer atsetatning ta‘sir mexanizmlari evolyutsiyasi. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2019-yil fevral; 9-jild, 2-son: a029249.
12. Bornstein MB va boshq. Relaps-remissiya MSda Cop 1 ning pilot tadqiqoti. *New England Journal of Medicine*. 1987-yil avgust; 317-jild, 7-son: 408–414-betlar.

13. Samjoo IA va boshq. Tarqoq sklerozda zamonaviy terapiyalar samaradorligi tasnifi. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2021-yil aprel; 10-jild, 6-son: 495–507-betlar.
14. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Relaps-remissiya MSda haftasiga uch marta glatiramer atsetat qo'llanilishi. *Annals of Neurology*. 2013-yil iyun; 73-jild, 6-son: 705–713-betlar.]
15. Yadav SK, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Tarqoq sklerozda dimetil fumaratning ta'sir mexanizmi. *Journal of Molecular Medicine*. 2019-yil aprel; 97-jild, 4-son: 463–472-betlar.
16. Gold R va boshq. Relapsiya MSda og'zaki BG-12 plasebo-nazoratli 3-bosqich tadqiqoti. *New England Journal of Medicine*. 2012-yil sentabr; 367-jild, 12-son: 1098–1107-betlar.
17. Kasarełło K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Członkowski A, Mirowska-Guzel D. Tarqoq sklerozni davolash uchun ro'yxatdan o'tgan uch yangi dori vositasining ta'sir mexanizmi. *Pharmacological Reports*. 2017-yil avgust; 69-jild, 4-son: 702–708-betlar.
18. Confavreux C va boshq. Relapsiya MS bemorlarida og'zaki teriflunomid (TOWER): randomizatsiyalangan, ikki tomonlama ko'r, plasebo-nazoratli 3-bosqich tadqiqoti. *Lancet Neurology*. 2014-yil mart; 13-jild, 3-son: 247–256-betlar.
19. McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulatorlari tarqoq skleroz va boshqa holatlarda. *Lancet*. 2021-yil sentyabr; 398-jild, 10306-son: 1184–1194-betlar.
20. Chun J, Hartung H-P. Og'zaki fingolimod (FTY720)ning tarqoq sklerozdagi harakat mexanizmi. *Clin Neuropharmacol*. 2010-yil mart; 33-jild, 2-son: 91–101-betlar.
21. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: tarqoq sklerozdagi mexanizmlar va sirlar. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018-yil dekabr; 89-jild, 12-son: 1266–1271-betlar.
22. Giovannoni G va boshq. Relapsiya MS bemorlarida og'zaki cladribine plasebo-nazoratli tadqiqot. *N Engl J Med*. 2010-yil fevral; 362-jild, 5-son: 416–426-betlar.
23. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Tarqoq sklerozda erta agressiv davolash yondashuvlari. *Curr Treat Options Neurol*. 2021-yil iyul; 23-jild, 7-son: 19-bet.
24. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoksantron. *CNS Drugs*. 2004-yil; 18-jild, 6-son: 379–396-betlar.
25. Fabis-Pedrini MJ, Carroll WM, Kermode AG. 2018; doi: 10.1212/WNL.90.15_supplement.P3.414.
26. Hartung H-P va boshq. Progressiv MSda mitoksantron: plasebo-nazoratli ikki tomonlama ko'r, randomizatsiyalangan, ko'p markazli tadqiqot. *Lancet*. 2002-yil dekabr; 360-jild, 9350-son: 2018–2025-betlar.

27. Kingwell E va boshq. MSda mitoksantron bilan bog‘liq kardiyo toksiklik va boshqa nojo‘ya hodisalar. *Neurology*. 2010-yil iyun; 74-jild, 22-son: 1822–1826-betlar.
28. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. MSda natalizumab davosi: biologik ta’sirdan immun monitoringgacha. *Front Immunol*. 2020-yil sentyabr; 11:549842-betlar.
29. Polman CH, Randomized A, va boshq. Relapsiya MSda natalizumabning plasebo-nazoratli tadqiqoti. *N Engl J Med*. 2006-yil mart; 354-jild, 9-son: 899–910-betlar.
30. Maas RPPWM va boshq. Dori bilan bog‘liq progressiv multifokal leukoensefalopatiya: 326 holatning klinik, radiologik va CSF tahlili. *J Neurol*. 2016-yil oktabr; 263-jild, 10-son: 2004–2021-betlar.
31. Kasarello K, Mirowska-Guzel D. MSda anti-CD52 terapiya: COVID davridagi yangilanish. *Immunotargets Ther*. 2021-yil iyul; 10:237–246-betlar.
32. Syed YY. Alemtuzumab: relapsiya-remitting MS sharhi. *Drugs*. 2021-yil yanvar; 81-jild, 1-son: 157–168-betlar.
33. Cohen JA va boshq. Relapsiya-remitting MS bemorlarida alemtuzumab va interferon beta 1a: birinchi qator davolashning randomizatsiyalangan nazoratli 3-bosqich tadqiqoti. *Lancet*. 2012-yil noyabr; 380-jild, 9856-son: 1819–1828-betlar.
34. de Sèze J va boshq. MSda anti-CD20 terapiyalar: patologiyadan klinikaga. *Front Immunol*. 2023-yil mart; 14:1004795-betlar.
35. Chmielewska N, Szyndler J. MSda CD20ni nishonga olish — hozirgi davolash strategiyalari sharhi. *Neurol Neurochir Pol*. 2023-yil mart; 57-jild, 2-son: 132–141-betlar.
36. Boziki M va boshq. Faol PPMS bemorlarida ocrelizumab: klinik natijalar va immun javob ko‘rsatkichlari. *Cells*. 2022-yil iyun; 11-jild, 12-son: 1959-betlar. DOI: 10.3390/cells11121959.
37. Sui Z, Zhu H, Luo J, Yu J, Li L, Zheng Q. PPMSda klinik dorilar samaradorligini miqdoriy taqqoslash. *J Clin Neurosci*. 2023-yil iyul; 113:45–53-betlar.
38. Bar-Or A va boshq. Relapsiya-remitting MSda rituksimab: 72 haftalik, ochiq yorliq, 1-bosqich tadqiqot. *Ann Neurol*. 2008-yil mart; 63-jild, 3-son: 395–400-betlar.
39. Svenningsson A va boshq. Relapsiya-remitting MS yoki klinik izolyatsiyalangan sindromda rituksimab va dimetil fumaratning xavfsizligi va samaradorligi: baholovchi-ko‘rmagan, 3-bosqich, randomizatsiyalangan tadqiqot. *Lancet Neurol*. 2022-yil avgust; 21-jild, 8-son: 693–703-betlar.
40. Hauser SL va boshq. MSda ofatumumab va teriflunomidni taqqoslash. *N Engl J Med*. 2020-yil avgust; 383-jild, 6-son: 546–557-betlar.
41. Steinman L va boshq. Relapsiya MSda ublituksimab va teriflunomid taqqoslanishi. *N Engl J Med*. 2022-yil avgust; 387-jild, 8-son: 704–714-betlar.
42. Kalluri HV va boshq. Elezanumab (<Anti-Repulsive Guidance Molecule A Monoclonal Antibody) ning sog‘lom va MS ishtirokchilarida 1-bosqich baholanishi. *Ann Neurol*. 2023-yil fevral; 93-jild, 2-son: 285–296-betlar.

- 43.** Tian C, Liu J. Qaytaruvchi yo‘naltiruvchi molekulalar (RGMs) va neogenin suyak morfo-genetik protein (BMP) signalizatsiyasida. *Mol Reprod Dev.* 2013-yil sentyabr; 80-jild, 9-son: 700–717-betlar.
- 44.** Tanabe S, Yamashita T. Repulsive Guidance Molecule-a autoimmun ensefalomielitda Th17 hujayra tomonidan keltirilgan neyrodegeneratsiyada ishtirok etadi. *Cell Rep.* 2014-yil noyabr; 9-jild, 4-son: 1459–1470-betlar.
- 45.** Zhang L va boshq. RGMa qon-miya to‘siqining buzilishida BMP/BMPR/YAP signalizatsiyasi orqali ishtirok etadi, multiple sclerosisda. *Front Immunol.* 2022-yil may; 13-jild.