Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»
кафедра неврології, психіатрії та фізичної реабілітації

Адреса: 02099, Україна, Київ, вул. Бориспільська, 2

ЗАТВЕРДЖЕНО
Проректор з науково-педагогічної роботи ПВНЗ
«Київський медичний університет»
_____ Ігор ПЯТНИЦЬКИЙ
(підпис)

м.п. *(за наявності)*

Остаточний звіт
про результати виконання науково-дослідної, дослідно-конструкторської роботи

«Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені»
(назва роботи)

Науковий керівник роботи _____ Оксана КОПЧАК
(підпис) *(Власне ім'я ПРІЗВИЩЕ)*

Рік завершення роботи (або етапу)

Підготовку звіту завершено 15 вересня 2025 р.

Основна частина

1. Номер державної реєстрації роботи:_ **0120U104835**
2. Номер договору, за яким надається фінансування (за наявності):_____
3. Науковий напрям, до якого відноситься робота, відповідно до додатку до Порядку проведення державної атестації наукових установ та закладів вищої освіти в частині провадження такими закладами наукової (науково-технічної) діяльності, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 19 липня 2017 року № 540

3. Біологія та охорона здоров'я_____
4. Найменування організації-виконавця роботи: Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»
5. Власне ім'я та прізвище наукового керівника наукової (науково-технічної) роботи: Копчак Оксана
6. Місце основної роботи наукового керівника: завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет»
7. Терміни та тривалість виконання роботи:

Тривалість роботи 56 місяців
Початок 01.10. 2020 *(формат 11.02.2024)*
Закінчення 17.06.2025
Тривалість звітного етапу 12 місяців
Початок 01.10. 2020
Закінчення 17.06.2025

8. Обсяги фінансування роботи:

Загальний обсяг фінансування:
за запитом (заявкою) _____ тис. грн *(формат 1000,5)*
фактичний _____ тис. грн
Обсяг фінансування звітного етапу:
за запитом (заявкою) _____ тис. грн
фактичний _____ тис. грн

9. Перелік виконавців з оплатою праці (прізвище, ім'я та по батькові (за наявності), посада за основним місцем роботи, або посада за цивільно-правовим договором), окремо зазначаються молоді вчені, студенти, аспіранти (за наявності) (*додаток до форми*).
10. Стислий зміст роботи в цілому (актуальність, мета, основні завдання, ідеї, гіпотези тощо) (до 40 рядків):

Мігрень — друга за поширеністю форма первинного головного болю, яка суттєво знижує якість життя та працездатність молодих людей, особливо жінок. Вона є немодифікованим фактором ризику ішемічного інсульту, що підкреслює актуальність удосконалення методів її діагностики та профілактики. Метою дослідження було покращення діагностики та ефективності патогенетично обґрунтованих методів профілактики мігрені на основі комплексного аналізу клініко-неврологічних характеристик, коморбідних захворювань шлунково-

кишкового тракту й гепатобіліарної системи, стану мікробіоти, дієтичних втручань та лабораторних показників.

Основні завдання:

Вивчення клінічної картини і нейропсихологічного статусу пацієнтів з урахуванням коморбідних захворювань та рівня серотоніну в крові.

Оцінка ефективності елімінаційної дієти для профілактики нападів мігрені.

Аналіз складу кишкової мікробіоти у хворих на мігрень та здорових осіб, визначення її ролі в патогенезі.

Визначення рівнів гомоцистеїну та фолієвої кислоти, їх впливу на перебіг мігрені.

Оцінка застосування епігенетичної дієти з урахуванням рівня фолієвої кислоти.

Вивчення впливу вітаміну Д на клінічний і психоемоційний стан хворих.

Аналіз впливу COVID-19 і локдауну на перебіг мігрені.

Розробка алгоритму діагностики і профілактики мігрені з урахуванням коморбідних станів, мікробіоти та біохімічних показників.

Дане дослідження має важливе значення для покращення клінічної практики та здоров'я пацієнтів із мігренню.

11. Основні результати виконання попереднього (за наявності) етапу (до 20 рядків):_____

12. Номер та назва звітного етапу (за наявності):_____

13. Опис процесу реалізації (хід виконання, які дослідження проводились, які методики використовувались тощо) роботи за звітним етапом (до 50 рядків тексту) Обстеження проводилося амбулаторно в КНП «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва. Психоемоційний стан учасників оцінювали за допомогою опитувальників депресії Бека (BDI) та тривоги Гамільтона (HAM-A). Харчову поведінку аналізували на основі щоденника харчування. Інтенсивність головного болю вимірювали за Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), а ступінь соціально-побутової дезадаптації — за шкалою MIDAS (Migraine Disability Assessment). Для скринінгу типу головного болю застосовувався тест ID Migraine. Біохімічне обстеження включало визначення рівнів фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну Д, серотоніну та аналіз складу мікробіоти кишківника. Методи дослідження — імуноферментний аналіз, рідинна хроматографія та хромато-мас-спектрометрія. Консультації щодо стану шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи надавав лікар-терапевт. Статистична обробка результатів виконувалась за допомогою GraphPad Prism (версія 9.3.0). Достовірність різниці середніх значень оцінювали за критерієм Стьюдента, кореляційні зв'язки — за коефіцієнтом Пірсона. Дана методологія забезпечила комплексний підхід до оцінки клінічних, психологічних та біохімічних параметрів у пацієнтів з мігренню. (*за необхідності, можуть наводитись дані у вигляді таблиць, рисунків, формул, графіків, діаграм, креслень тощо).*

14. Результати виконання звітного етапу відповідно до технічного завдання/календарного плану:

14.1 Заплановані завдання роботи (звітного етапу) *(перерахуйте завдання звітного етапу, окреслені у запиті (технічному завданні/календарному плані) роботи, до 40 рядків):*_____

14.2 Отримані результати роботи (звітного етапу) *(опишіть результати, отримані виконавцями протягом звітного періоду, посилаючись на заплановані та досягнуті цілі, задачі та індикатори виконання, згадані в технічному завданні/календарному плані роботи. Додайте посилання на публікації у наукових виданнях, інші показники з п. 18, що є підтвердженням досягнення результатів виконання етапу, якщо такі показники передбачені, до 120 рядків):*_____

У рамках дослідження запропоновано новий підхід до удосконалення діагностики та підвищення ефективності патогенетично обґрунтованих методів профілактики нападів мігрені, що базується на комплексному аналізі клініко-неврологічних характеристик, коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і гепатобіліарної системи, стану мікробіоти, дієтичних втручань та нейропсихологічних і лабораторних показників. Встановлено, що наявність коморбідних захворювань ШКТ суттєво впливає на перебіг мігрені: у таких пацієнтів спостерігається більша інтенсивність головного болю ($p=0,047$) та знижена якість життя ($p=0,04$). Недотримання принципів харчування асоціюється із частішими шлунково-кишковими розладами ($\chi^2=7,41$, $p=0,006$) та підвищеним ризиком нападів голоду після мігрені ($\chi^2=5,70$, $p=0,016$). Впровадження елімінаційної дієти, розробленої з урахуванням індивідуальних харчових тригерів, значно знизило інтенсивність болю ($p=0,03$) та частоту нападів ($p=0,003$). Найважливішими тригерами були пропуск прийомів їжі, споживання шоколаду, алкоголю, цитрусових та молочних продуктів, що підвищували ризик головного болю (рівні значущості від 0,005 до 0,052). Аналіз мікробіоти кишківника показав значні відмінності у пацієнтів з мігренню порівняно зі здоровими особами. Зокрема, підвищилися рівні бактерій Alcaligenes spp., Clostridium coccoides, Clostridium propionicum, Eggerthella lenta, Pseudonocardia spp., Rhodococcus spp., грибів Candida spp., Micromycetes spp., вірусу Herpes simplex, а також загальне ендотоксинове навантаження ($p < 0,05$). Виявлено негативні кореляції між окремими мікробними видами (Alcaligenes spp., Clostridium coccoides) і вираженістю депресії, тривоги, частотою нападів і інтенсивністю болю, а Eggerthella lenta мала позитивний зв'язок з інтенсивністю болю. Підвищений рівень ендотоксину асоціювався з менш вираженими психоемоційними порушеннями. Виявлено порушення метаболізму гомоцистеїну та фолієвої кислоти у пацієнтів з мігренню. Збагачення дієти фолієвою кислотою призвело до зниження рівня гомоцистеїну ($p=0,003$), підвищення фолієвої кислоти ($p=0,001$), а також до зменшення частоти та інтенсивності нападів, зниження тривоги ($p=0,03$) і покращення якості життя ($p=0,009$). Виявлені кореляції рівня гомоцистеїну з тривожністю ($r=0,697$, $p=0,001$) та фолієвої кислоти з депресією ($r=0,54$, $p=0,025$) підтверджують діагностичне значення цих маркерів. Епігенетична дієта з урахуванням рівня фолієвої кислоти ефективно знижує тривожність, частоту нападів і інтенсивність

болю, покращує функціональний стан пацієнтів як з низьким, так і з нормальним рівнем цього вітаміну ($p < 0,05$). Виявлено високий рівень дефіциту вітаміну Д у пацієнтів з мігренню (74,1%). Пацієнти з низьким рівнем вітаміну Д частіше страждали на хронічну мігрень ($p=0,04$), мали більш виражені симптоми, частіші напади ($p=0,009$ і $p=0,027$), а також гірший психоемоційний стан із вищим рівнем депресії ($p=0,033$). Кореляції між дефіцитом вітаміну Д, віком, хронічністю мігрені та депресією підкреслюють важливість врахування цих показників при веденні пацієнтів. Пацієнти, які перенесли COVID-19, демонстрували збільшення частоти використання антимігренозних препаратів ($p=0,04$), частоти нападів ($p=0,01$), а також погіршення психоемоційного стану, зокрема підвищення тривоги за шкалою Гамільтона ($p=0,002$) і підвищення ступеня дезадаптації за шкалою MIDAS ($p=0,046$). Натомість пацієнти, які не хворіли на COVID-19, але пережили локдаун, мали кращі показники депресії ($p=0,003$), меншу потребу в медикаментах ($p=0,033$) та тенденцію до покращення якості життя ($p=0,07$). На основі отриманих даних розроблено персоналізований алгоритм діагностики та профілактики мігрені, що включає оцінку коморбідної патології ШКТ і гепатобіліарної системи, аналіз мікробіоти, біохімічні маркери, індивідуальні тригери та харчові звички. Цей системний підхід сприяє глибшому розумінню патогенезу мігрені та формує ефективні стратегії її ведення з урахуванням особливостей кожного пацієнта.

Публікації за результатами дослідження були подані до міжнародних та національних наукових видань

О.О.Копчак, О.Є.Гриценко Роль дієти у профілактиці нападів мігрені// Запорізький медичний журнал -2021.-Т.23,№6-129.-С.861-871 DOI: 10.14739/2310-1210.2021.6.224601

О.Є.Гриценко, О.О.Копчак Вплив елімінаційної дієти в профілактиці головного болю при мігрені // Міжнародний неврологічний журнал.-2023.-Том 19. - №1.-С.18-23 https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.992

Kopchak, O. O., Hrytsenko, O. Y., & Pulyk, O. R. (2022). PECULIARITIES OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH MIGRAINE COMPARING TO HEALTHY INDIVIDUALS. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, *75*(9 pt 2), 2218–2221. https://doi.org/10.36740/WLek202209207

О.О.Копчак, О.Є.Гриценко Вплив епігенетичної дієти на пацієнтів з мігренню// Український неврологічний журнал.-2022.-№3-4.-С.34-38 http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-34.

Kopchak O.O., Hrytsenko OYe. Influence of an epigenetic diet on migraine patients. Ro J Neurol. 2022;21(4):311-4. doi:10.37897/RJN.2022.4.7

О.Є.Гриценко, О.О.Копчак Клінічна характериста пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну D// Міжнародний неврологічний журнал.-2024.-Том 20. - №6.-С.316-320 https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1108

Hrytsenko, O., Kopchak, O., Kozyk, M., & Strubchevska, K. (2023). The impact of the COVID-19 pandemic on patients with migraine. SAGE open medicine,11,20503121231170726.https://doi.org/10.1177/20503121231170726].

Результати підтверджують досягнення поставлених цілей і завдань, що забезпечує наукову та практичну цінність роботи.

14.3 Відхилення від календарного плану (за наявності) *(вкажіть та детально обґрунтуйте можливі відхилення від технічного завдання/календарного плану та їх потенційний вплив на подальше виконання роботи, до 40 рядків):*_____

15. Наукова цінність і актуальність отриманих результатів (науково-технічної продукції), їх порівняння з українськими та/або кращими закордонними аналогами *(до 40 рядків тексту): (за необхідності, можуть наводитись дані у вигляді таблиць, рисунків, формул, графіків, діаграм, креслень тощо)*

Наукова цінність отриманих результатів полягає в комплексному підході до вивчення мігрені як мультисистемного захворювання, що включає аналіз коморбідної патології шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, стану мікробіоти, біохімічних та епігенетичних факторів. Це суттєво розширює існуючі уявлення про патогенез мігрені і дає змогу впроваджувати патогенетично обґрунтовані методи профілактики, що перевищують традиційні терапевтичні підходи. Актуальність підтверджується тим, що вплив гастроентерологічних коморбідностей на мігрень наразі недостатньо досліджений в українській науці, а виявлені кореляції між показниками мікробіоти, рівнем фолієвої кислоти, гомоцистеїну, а також психоемоційним станом пацієнтів є новаторськими для національного контексту. Порівняно з кращими зарубіжними аналогами, в роботі вперше застосовано комплексний системний аналіз із залученням епігенетичних дієтичних втручань та детального мікробіомного аналізу, що відповідає сучасним світовим тенденціям персоналізованої медицини. Вивчення впливу COVID-19 на перебіг мігрені додає актуальності дослідженню в умовах глобальних викликів, що мало обмежене висвітлення в українських джерелах.

Розроблений алгоритм діагностики і профілактики має потенціал стати ефективним інструментом для клінічної практики, забезпечуючи індивідуалізацію лікування з урахуванням комплексного аналізу коморбідностей та харчових тригерів, що суттєво покращує якість життя пацієнтів і відповідає сучасним стандартам доказової медицини.

Отже, результати мають високу наукову цінність, відповідають актуальним потребам медичної спільноти України, а також інтегруються у світовий науковий дискурс з проблем мігрені.

16. Практична цінність результатів для потреб оборони, безпеки, економіки та/або суспільства України (у разі наявності) *(до 60 рядків тексту):*_____

(обґрунтуйте практичну цінність результатів, зазначивши їх основні функціональні, тактико-технічні характеристики, перспективи впровадження. За необхідності, можуть наводитись дані у вигляді таблиць, рисунків, формул, графіків, діаграм, креслень тощо).

17. Основні висновки/рекомендації за результатами виконання наукової (науково-технічної) роботи» *(до 50 рядків)*_____

Основні висновки та рекомендації за результатами виконання наукової роботи:

Запропоновано удосконалений підхід до діагностики і профілактики мігрені, який базується на комплексному аналізі клініко-неврологічних характеристик, коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та гепатобіліарної системи, стану кишкової мікробіоти, дієтичних втручань, нейропсихологічних і лабораторних показників.

Встановлено, що наявність коморбідних захворювань ШКТ суттєво впливає на перебіг мігрені, підвищуючи інтенсивність головного болю та погіршуючи якість життя пацієнтів.

Недотримання принципів правильного харчування асоціюється з частішими гастроінтестинальними порушеннями та підвищеною частотою нападів мігрені, зокрема через пропуск прийомів їжі.

Елімінаційна дієта, розроблена з урахуванням індивідуальних харчових тригерів, достовірно знижує інтенсивність і частоту нападів мігрені. Найпотужнішими тригерами є пропуск їжі, шоколад, алкоголь, цитрусові та молочні продукти.

Склад мікробіоти кишківника пацієнтів із мігренню відрізняється від здорових осіб: підвищені рівні певних бактерій, грибів та вірусів, а також загальне ендотоксинове навантаження. Ці зміни корелюють із вираженістю психоемоційних симптомів і больовим синдромом, підтверджуючи роль осі «кишківник–мозок» у патогенезі мігрені.

Виявлено порушення метаболізму гомоцистеїну та фолієвої кислоти у пацієнтів із мігренню. Збагачення дієти фолієвою кислотою сприяє зниженню рівня гомоцистеїну, частоти та інтенсивності нападів, зменшенню тривожності і покращенню якості життя.

Епігенетична дієта з урахуванням рівня фолієвої кислоти є ефективною в профілактиці мігрені, знижуючи тривожність, частоту нападів і покращуючи функціональний стан.

Значний дефіцит вітаміну Д виявлено у більшості пацієнтів з мігренню, що асоціюється з хронічним перебігом, більшою інтенсивністю болю, частотою нападів і погіршенням психоемоційного стану. Рекомендовано моніторинг та корекцію рівня вітаміну Д у цих пацієнтів.

У пацієнтів, які перенесли COVID-19, зафіксовано погіршення перебігу мігрені — зростання частоти нападів, збільшення потреби у медикаментозному лікуванні та погіршення психоемоційного стану. Водночас у пацієнтів, які зазнали соціальних обмежень без інфікування, відзначено покращення деяких показників.

Розроблено персоналізований алгоритм діагностики і профілактики мігрені, який включає оцінку коморбідної патології ШКТ та гепатобіліарної системи, аналіз мікробіоти, біохімічні маркери, індивідуальні харчові тригери та особливості харчування. Цей алгоритм сприяє підвищенню ефективності лікування і покращенню якості життя пацієнтів.

Рекомендації:

Впроваджувати комплексний підхід до ведення пацієнтів з мігренню, який включає гастроентерологічну оцінку, мікробіомний аналіз та дієтичну корекцію.

Застосовувати індивідуалізовані елімінаційні та епігенетичні дієти з урахуванням харчових тригерів та біохімічних показників.

Моніторити рівень вітаміну Д та коригувати його дефіцит у пацієнтів із мігренню, особливо з хронічним перебігом.

Враховувати вплив пандемії COVID-19 та соціальних факторів на перебіг мігрені при плануванні лікування.

Використовувати запропонований алгоритм як основу для клінічної практики з метою підвищення ефективності профілактики та терапії мігрені.

18. Основні кількісні показники/індикатори[1] виконання роботи (звітного етапу) за темою роботи (*у звіті зазначаються лише ті показники з таблиці, які планувались у запиті (заявці/договорі на отримання фінансування (надання грантової підтримки), із зазначенням відповідного фактичного кількісного виконання цих показників/індикаторів у графах «Заплановано» / «Виконано». Якщо у запиті (заявці тощо) кількісні показники не передбачались, але у результаті виконання роботи або етапу вони були отримані, то у звіті вони додатково зазначаються у графі «Виконано»).*

№ з/п	Показники/індикатори	**Заплановано** (відповідно до запиту на фінансування/ТЗ/КП тощо), кількість	**Виконано** (за результатами етапу/роботи), кількість
1.	**Публікація результатів:**		
1.1.	Статті у журналах, що індексуються наукометричними базами даних:		
	- Scopus та/або Web of Science Core Collection, всього, од.		**4**
	з них із квартилем Q1 і Q2 на момент опублікування, од.		**1**
	з них із квартилем Q3 і Q4 на момент опублікування, од.		**3**
	з них із іншими показникам впливовості видання, які визначені замовником (імпакт-фактор, SNIP тощо), *необхідне зазначити*, од.		
	з них з відкритим доступом, од.		**4**
1.2.	Статті у виданнях, які містять інформацію з обмеженим доступом *(для робіт оборонного та/або подвійного призначення)*, од.		
1.3.	Статті у наукових журналах (без квартилю), збірниках наукових праць, матеріалах конференцій тощо, що індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection (крім тих, що увійшли до п.1.1) , од.		
1.4.	Статті у фахових виданнях України категорії «А», які у звітному році індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection, од.		**1**
1.5.	Статті у наукових фахових виданнях України категорії «Б» , од.		**3**

[1] До показників/індикаторів таблиці пункту 18 не можуть бути включені будь-які публікації (включно із співавторством), конференції, впровадження, охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності, тощо держав (їх представників), визнаних в установленому порядку державою-агресором або державою-окупантом.

1.6.	Статті у періодичних виданнях інших країн, що мають ISSN, од.		
1.7.	Публікації у матеріалах конференцій, тезах доповідей та виданнях, що не включені до переліку наукових фахових видань України та не індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection, од.		7
1.8.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) у закордонних виданнях мовами країн ОЕСР та/або ЄС, од.		
1.9.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) в українських виданнях, од.		
1.10.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) з обмеженим доступом *(для робіт оборонного та/або подвійного призначення)*, од.		
1.11.	Підручники, навчальні посібники, од.		
1.12.	Словники, довідники, енциклопедії, видані українськими та/або закордонними видавництвами, од.		
1.12	Рецензії, експертні висновки	2	2
1.13	Препринти, які мають DOI	X	
1.14	Набори FAIR-даних, які мають DOI		
1.15.	Інші публікації, які не описані у пп. 1.1-1.12, од.		
2.	**Презентація та поширення результатів:**		
2.1.	Міжнародні науково-комунікативні заходи, конференції, од.		
1	**2**	**3**	**4**
2.2.	Всеукраїнські та регіональні науково-технічні/промислові виставкові заходи, од.		
2.3.	Представлення розробки/бізнес-плану/результатів роботи на:		
	- інноваційних фестивалях, од.		
	- конкурсах стартапів, од.		
	- акселераційних програмах, од.		
	- хакатонах, од.		
2.4.	Науково-популярні публікації з метою поширення інформації про результати роботи для загальної (широкої) аудиторії, од.		
2.5.	Представлення інформації про результати роботи на науково-популяризаційних заходах (дні науки, наукові пікніки тощо), од.		
2.6.	Інші заходи, які не описані у пп. 2.1-2.5, од.		
3.	**Підготовка наукових кадрів:**		
3.1.	Захищено дисертацій доктора наук авторами роботи або під консультуванням авторів у рамках тематики роботи, од.		
3.2.	Захищено дисертацій доктора філософії авторами роботи або під керівництвом авторів у рамках тематики роботи, од.		1
4.	**Охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності (ОПІВ)**		
4.1.	Отримано патентів України на винахід, од.		
4.2.	Отримано патентів України на промисловий зразок , од.		
4.3.	Отримано патентів України на корисну модель, од.		
4.4.	Отримано охоронний документ на ОПІВ інших країн, од.		
4.5.	Отримано охоронних документів на інші види ОПІВ, які не описані у пп. 4.1-4.4, од.		
4.6.	Подано заявок на отримання охоронного документу на ОПІВ України та /або інших країн, од.		
5.	**Впровадження та використання наукових або науково-технічних (прикладних) результатів:**		
5.1.	Підписано (укладено) договорів (угод) організацією-виконавцем роботи на впровадження (використання) результатів роботи (окрім індивідуальних), серед них:		
5.1.1	Господарських договорів/контрактів, од./тис.грн		
5.1.2	Ліцензійних договорів/договорів на ноу-хау, од./тис.грн		
5.1.3	Грантових угод (держаного рівня), од./тис.грн		
5.1.4	Грантових угод (міжнародного рівня), од./тис.грн		

5.1.5	Індивідуальні договори, угоди державного/міжнародного рівня		
5.1.6	Інші договори (угоди), які не описані у пп. 5.1.1-5.1.5, од./тис.грн		
5.2.	Документально підтверджено використання результатів (різних видів НТП) у практиці органів державної/місцевої влади, суспільних практиках тощо, од.		
5.3.	Проведено маркетингові дослідження, перемовини з потенційними замовниками із підписанням протоколу (меморандуму, угоди) про наміри комерційного впровадження результатів, од.		
5.4.	Подано заявок на державні, міжнародні наукові гранти (окрім індивідуальних), од.		
5.5.	Впроваджено у освітній процес ЗВО/НУ з відповідним підтвердженням, од.		
5.6.	Інші варіанти впровадження, які не описані у пп. 5.1-5.5, од.		
6.	**Створено чи істотно удосконалено/покращено існуючі:**		
6.1.	Пристрої (макет, експериментальний/дослідний зразок), од.		
6.2.	Матеріали, процеси, технології, технологічні регламенти, цифрові продукти та електронні сервіси, од.		
6.3.	ТУ, ДСТУ, будівельні норми, зареєстровані проєкти нормативно-правових актів, од.		
6.4.	послуги у сфері наукової та науково-технічної діяльності, од.		
6.5.	Інші результати, які не описані у пп. 6.1-6.4, од.		
7.	**Участь з оплатою у виконанні роботи (штатних одиниць/осіб) згідно з додатком до форми, всього, у т.ч.:**		
1	**2**	**3**	**4**
7.1.	Студентів (здобувачів вищої освіти І-ІІ рівнів), шт.од./ осіб		
7.2	Аспірантів (здобувачів вищої освіти ІІІ рівня), шт.од./ осіб	**1**	**1**
7.3.	Молодих вчених, шт.од./ осіб		

19. Відхилення від запланованих показників/індикаторів, зазначених у пункті 18 (*у разі наявності зазначити і обґрунтувати причини таких відхилень та їх вплив на подальше виконання роботи) (до 20 рядків):*_____

20. Вихідні дані щодо показників виконання відповідно до підпунктів пункту 18 *(зазначити дані про публікації, препринти, FAIR-дані, конференції, захисти дисертацій, отримання ОПІВ, впровадження, створення НТП, залучення молодих вчених, студентів, аспірантів тощо)* з додаванням WEB-посилання (за наявності) на ресурси, де вони розміщені:_____

Список опублікованих праць за темою дисертації

1.Копчак ОО, Гриценко ОЄ. Роль дієти у профілактиці нападів мігрені. Запорізький медичний журнал, 29, Жовтень 2021;23(6):865-71.
DOI: *https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.224601*
ISSN 2306-4145 (print),
ISSN 2310-1210 (online)
http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/224601
Ключові слова: мігрень, дієта, мікробіота кишківника, профілактика
2. Гриценко ОЄ, Копчак ОО. Вплив елімінаційної дієти в профілактиці головного болю при мігрені. Міжнародний неврологічний журнал, 19(1), 18–23.
DOI*: https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.992*
ISSN 2224-0713 (print),
ISSN 2307-1419 (online)
https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/992
Ключові слова: мігрень; елімінаційна дієта; тригер; харчування

3. Kopchak OO, Hrytsenko OY, Pulyk OR. PECULIARITIES OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH MIGRAINE COMPARING TO HEALTHY INDIVIDUALS. Wiadomosci Lekarskie. 2022;75(9 pt 2):2218-2221.
DOI: 10.36740/WLek202209207.
ISSN 0043-5147 e-ISSN 2719-342X
https://www.researchgate.net/publication/365371034_PECULIARITIES_OF_THE_GUT_MICROBIOTA_IN_PATIENTS_WITH_MIGRAINE_COMPARING_TO_HEALTHY_INDIVIDUALS
Keywords: *depression; gut microbiota; influence; migraine.*
4. Копчак ОО, Гриценко ОЄ. Вплив епігенетичної дієти на пацієнтів з мігренню. Український неврологічний журнал. 2022;3-4:34-38.
DOI: *https://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-34*
ISSN 1998-4235 (print)
ISSN 2522-1183 (online)
http://ukrneuroj.com.ua/article/view/269193
Ключові слова: мігрень, епігенетична дієта, фолієва кислота, гомоцистеїн
5. Kopchak OO, Hrytsenko OY. Influence of an epigenetic diet on migraine patients. Romanian Journal of Neurology. 2022;21(4):311-314.
DOI: *https://doi.org/10.37897/rjn.2022.4.7*
ISSN 1843-8148,
e-ISSN 2069-6094
ISSN-L 1843-8148
https://rjn.com.ro/articles/2022.4/RJN_2022_4_Art-07.pdf
Keywords: migraine, epigenetic diet, folic acid, homocysteine
6. Гриценко О, Копчак О. Клінічні характеристики пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну D. Міжнародний неврологічний журнал. 07, Листопад 2024;20(6):316-20.
DOI: *https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1108*
ISSN 2224-0713 (print),
ISSN 2307-1419 (online)
https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1108
Ключові слова: мігрень, вітамін D, головний біль, депресія
7. Hrytsenko O, Kopchak O, Kozyk M, Strubchevska K. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with migraine. *SAGE Open Medicine*. 2023;11.
DOI: *https://doi.org/10.1177/20503121231170726*
ISSN 2050-3121 (print),
ISSN 2050-3121 (online)
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20503121231170726
Keywords: *COVID-19, migraine, headache, depression, anxiety.*

Апробація результатів за темою дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на:

-XIII НАЦІОНАЛЬНОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «Поліпшення харчування для здоровя та довголіття людини / застосування дієтичних добавок : коли, кому, з якою метою?» у вигляді доповіді на тему «Роль дієти в профілактиці нападів мігрені» (м. Київ, 2021);

-участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу», яка відбудлася 17-18 березня 2023 року в м. Харків у вигляді доповіді на тему « Місце елімінаційної дієти в терапії мігрені»,

-Участь у VIII Міжнародній науково-практична конференції «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT» 26-28 січня 2022 року Чикаго, США у вигляді доповіді на тему «Особливості складу мікробіоти кишківникау хворих з мігренню»;

-участь у ювілейній науково-практичній конференції з нагоди 30-ї річниці заснування КМУ «Сучасні аспекти медицини та фармації – освіта та практика», 30 листопада 2022 року у вигляді доповіді на тему «Особливості мікробіому кишківника у пацієнтів з мігренню»;

- участь у 8th Congress of the European Academy of Neurology - 25-28 June 2022, Відень, Австрія у вигляді доповіді на тему «Gut Microbiome in Patients with Migraine»;

-участь у VI Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку» -6-8 жовтня 2022 у вигляді доповіді на тему «Місце епігенетичної дієти в терапії мігрені»;

-участь у 9th Congress of the European Academy of Neurology – 1-4 July 2023 Будапешт, Угорщина у вигляді доповіді на тему «The Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients with Migraine» .

До звіту додаються електронні[2] копії наукових публікацій, охоронних документів, інша наукова продукція (окрім матеріалів, які містять інформацію з обмеженим доступом).

---

[2] У випадку необхідності надання звіту у паперовій формі (на вимогу замовника або якщо у звіті та/або додатках до нього міститься інформація з обмеженим доступом), до нього додаються друковані додатки (окрім великих за обсягом монографій, підручників, словників тощо (більше 50 стор.)).

До звіту можуть надаватись інші матеріали, зміст і обсяг яких передбачений заявкою та/або договором на отримання фінансування (надання грантової підтримки).

21. Рішення[3] вченої (наукової, науково-технічної, технічної) ради або іншого керівного (дорадчого) органу (за відсутності зазначеної ради) організації-виконавця роботи щодо результатів розгляду проміжного звіту *(стисло зазначити текст висновку ради (органу) про відповідність/невідповідність виконаних робіт технічному завданню/календарному плану, зазначити дату та номер протоколу)*:_____

22. Анотація основних результатів роботи (звітного етапу) українською та англійською мовами *(до 30 рядків кожною мовою; інформація зазначається зрозумілою, простою для сприйняття загальною аудиторією мовою у науково-публіцистичному стилі).*

АНОТАЦІЯ

Гриценко О.Є. **«Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені»** — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина «Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика» Київ, 2025.

Мігрень є другою за поширеністю формою первинного головного болю, яка істотно впливає на працездатність осіб молодого віку, значно обмежуючи їхню повсякденну активність, соціальну взаємодію та можливість повноцінного відпочинку. Мігрень належить до немодифікованих чинників ризику ішемічного інсульту, особливо у молодих жінок [77]. З огляду на це, актуальність удосконалення методів діагностики і профілактики нападів мігрені є надзвичайно важливою як у контексті клінічної медицини, так і з точки зору громадського здоров'я [205,206].

Мета дисертаційного дослідження полягала в удосконаленні діагностики та покращення ефективності патогенетично обґрунтованих методів профілактики нападів головного болю у пацієнтів з мігренню, спираючись на аналіз клініко-неврологічних характеристик, коморбідних захворювань з боку шлункового-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, стану мікробіоти, дієтичних втручань, показників нейропсихологічного та лабораторного обстеження.

У ході дослідження було оглянуто 112 пацієнтів з діагнозом мігрень, із них (n=15) 13,3% чоловіків та (n=97) 86,7% жінок. Контрольна група складалась з 35

[3] Зазначається і надається лише у випадку наявності відповідних вимог від замовника/ грантонадавача. Також до звіту необхідно додати копію витягу з протоколу засідання відповідної ради (органу) в електронній (паперовій) формі.

здорових осіб (20% чоловіків та 80% жінок). Середній вік пацієнтів становив 38,6 ± 8 років, з мінімальним віком 18 років та максимальним 50 років. Діагноз мігрені підтверджувався згідно з критеріями Міжнародного товариства головного болю (International Headache Society) [1].

Обстеження проводилося амбулаторно в КНП «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва. Психоемоційний стан учасників оцінювався за допомогою опитувальників депресії Бека (BDI) [2] та тривоги Гамільтона (HAM-A) [3]. Особливості харчової поведінки аналізувалися на основі щоденника харчування. Інтенсивність головного болю вимірювалася за Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) [5], а ступінь соціально-побутової дезадаптації — за шкалою MIDAS(Migraine Disability Assessment) [6]. Для скринінгу типу головного болю використовувався тест ID Migraine[4].

Біохімічне обстеження включало визначення рівня фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну Д, серотоніну та якісно-кількісного складу мікробіому кишківника методами імуноферментного аналізу, рідинної хроматографії та хромато-масс-спектрометрії. Лікар терапевт консультував учасників дослідження щодо можливих захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

Статистична обробка результатів виконувалася із застосуванням програми GraphPad Prism (версія 9.3.0). Оцінка достовірності різниці середніх значень здійснювалася за критерієм Стьюдента, а кореляційні зв'язки аналізувалися за коефіцієнтом Пірсона.

У ході дослідження встановлено, що у пацієнтів із мігренню часто спостерігаються супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, зокрема Helicobacter pylori (n=37), синдром подразненого кишківника (n=30), гепатобіліарні порушення (n=11). У 9% пацієнтів зафіксовані функціональні розлади, такі як гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, запори або діарея. Ці коморбідні стани асоціювалися з підвищеною інтенсивністю головного болю (ВАШ, p=0,047) та більшою соціальною дезадаптацією (MIDAS, p=0,040). Серотонін відіграє ключову роль у регуляції судинного тонусу, що безпосередньо впливає на розвиток мігренозних нападів. У пацієнтів підгрупи А середній рівень серотоніну становив 245,3 ± 72,6 мкг/л, тоді як у підгрупі Б цей показник дорівнював 219,4 ± 32,7 мкг/л (p=0,08).

Додатково проведено аналіз ефективності елімінаційної дієти, спрямованої на виключення харчових тригерів упродовж трьох тижнів. Формування дієти базувалося на даних щоденника харчування, що дозволило ідентифікувати специфічні тригери. У ході аналізу встановлено, що пацієнти із мігренню без супутніх шлунково-кишкових розладів частіше вживали свіжі овочі ($\chi2$=9,05, p=0,001), рибу ($\chi2$=4,58, p=0,032), цільнозерновий хліб ($\chi2$=5,85, p=0,015) та зелень ($\chi2$=7,27, p=0,007). Натомість порушення принципів ($\chi2$=7,41, p=0,006) і режиму ($\chi2$=3,43, p=0,063) харчування було більш поширеним серед пацієнтів із шлунково-кишковими проблемами.

Щоденники харчування дозволили ідентифікувати низку харчових тригерів. Найчастішими з них були голод і пропуски прийомів їжі (p=0,033, p=0,043). Друге місце посідав шоколад (p=0,028), а також тригерами виявилися алкогольні напої (p=0,005) і цитрусові (p=0,041). Рідше згадувалися кава та кофеїн (p=0,067), а також молочні продукти (молоко, сир) (p=0,053).

Впровадження елімінаційної дієти сприяло достовірному зниженню інтенсивності головного болю за шкалою ВАШ (p=0,03) і частоти нападів головного болю (p=0,003). Отримані результати підтвердили, що використання щоденників харчування для визначення тригерів є ефективним методом зниження частоти та інтенсивності мігренозних нападів.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню впливу мікробіому кишківника на перебіг мігрені, зокрема шляхом порівняння складу та кількісного вмісту мікроорганізмів кишківника у пацієнтів основної та контрольної груп. Проведений аналіз показав статистично значущі зміни у кількісному складі Alcaligenes spp. у пацієнтів із мігренню (p = 0,0061), які виявляють зв'язок із психоемоційним станом пацієнтів, зокрема рівнем депресії (r = -0,6226, p = 0,007) та тривоги (r = -0,509, p = 0,03), а також параметрами мігренозного головного болю, такими як частота нападів (r = -0,4879, p = 0,046) та інтенсивність (r = -0,487, p = 0,046). Виявлено достовірне зростання кількості Clostridium coccoides (p = 0,0021) та Clostridium propionicum (p = 0,0287), які мали негативний зв'язок із результатами за шкалою MIDAS (r = -0,5123, p = 0,03) та депресії Бека (r = -0,54, p = 0,025). Збільшення рівня Eggerthella lenta (p = 0,0138) позитивно корелювало з інтенсивністю головного болю за шкалою ВАШ (r = 0,4830, p = 0,049). У пацієнтів із мігренню також зафіксовано підвищення рівня мікроскопічних грибів Candida spp. (p = 0,0079), Micromycetes spp. із вмістом кампестеролу (p = 0,0011) та ситостеролу (p = 0,0010), а також вірусного навантаження Herpes simplex (p = 0,0305). Підвищення рівня ендотоксину (p = 0,0459) показало негативні кореляційні зв'язки із психоемоційним станом (депресія: r = -0,697, p = 0,001; тривога: r = -0,557, p = 0,02) та параметрами мігрені (частота: r = -0,547, p = 0,023; інтенсивність: r = -0,531, p = 0,028; MIDAS: r = -0,556, p = 0,02). Аналіз не виявив статистично значущих відмінностей у складі таких транзиторних мікроорганізмів, як Bacillus cereus, Bacteroides fragilis, Clostridium difficile, Helicobacter pylori, Enterobacteriaceae та інших. Встановлені дані підкреслюють важливість дослідження мікробіому для розуміння патогенезу мігрені та розробки нових підходів до її лікування.

Дослідження показало значний вплив рівнів гомоцистеїну та фолієвої кислоти на тяжкість головного болю та якість життя пацієнтів з мігренню. Застосування епігенетичної дієти виявило суттєвий позитивний ефект: рівень фолієвої кислоти в основній групі збільшився (p = 0,001), в той час як рівень гомоцистеїну значно знизився (p = 0,003). Це супроводжувалося статистично достовірним зниженням інтенсивності та частоти мігренозних нападів (p = 0,02; p = 0,04). Крім того, спостерігалося зниження рівня тривоги за шкалою

Гамільтона після 3 місяців втручання (p = 0,03), а також зменшення середнього балу за шкалою MIDAS (p = 0,009). Кореляційний аналіз виявив пряму залежність між рівнем гомоцистеїну та показниками за шкалою тривоги Гамільтона (r = 0,697, p = 0,001) і шкалою MIDAS (r = 0,557, p = 0,02), що свідчить про позитивний вплив високих рівнів гомоцистеїну на тяжкість симптомів мігрені. Також було встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти та результатами за шкалою депресії Бека (r = -0,54, p = 0,025), що вказує на можливе поліпшення психологічного стану пацієнтів при підвищенні рівня фолієвої кислоти.

Отримані результати підтверджують значний вплив рівня вітаміну Д на клінічні прояви мігрені у пацієнтів. Пацієнти з підгрупи III, які мали більш виражену хронічну мігрень, показали вищу частоту та інтенсивність головного болю, згідно зі шкалою ВАШ (7,8 ± 2,4), у порівнянні з підгрупою Б (6,3 ± 2,2) (p = 0,04). Це свідчить про те, що рівень вітаміну Д може бути важливим фактором, який впливає на тяжкість симптомів мігрені. Кореляційний аналіз показав, що рівень вітаміну Д мав прямий зв'язок з віком пацієнтів (r = 0,65, p = 0,003), що може вказувати на зниження рівня вітаміну Д у молодших пацієнтів. Це важливо враховувати при дослідженні зв'язку між віковими особливостями та мігренню. Крім того, хронічний тип мігрені виявився сильним корелятором дефіциту вітаміну Д (r = -0,87, p = 0,03), що підкреслює можливий зв'язок між тривалістю та тяжкістю головного болю і низьким рівнем цього вітаміну. Також було виявлено, що рівень вітаміну Д корелює з результатами за шкалою депресії Бека (r = -0,54, p = 0,007), що може вказувати на психоемоційну складову вітамінної недостатності у пацієнтів з мігренню.

Також, дослідження включало аналіз стану пацієнтів з мігренню під час COVID-19, враховуючи вживання антимігренозних препаратів, частоту головного болю та психоемоційний стан. Пацієнти, які перенесли COVID-19, відзначили погіршення клінічного перебігу мігрені, що супроводжувалося збільшенням вживання антимігренозних препаратів та зростанням частоти нападів головного болю (p<0,05). Також психоемоційний стан значно погіршився, відображаючи збільшенням тривоги за шкалою Гамільтона (p = 0,002). У пацієнтів, які були під впливом карантину та соціального дистанціювання, спостерігалося значене зменшення вживання антимігренозних препаратів (p = 0,033), поліпшення психоемоційного стану (p=0,003) та покращення якості життя за шкалою MIDAS (p=0,07).

Розробка комплексного алгоритму для покращення діагностики та профілактики нападів мігрені, що включає дані про супутні захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також клінічні дані, щоденники харчування, ідентифіковані тригери, мікробіоту та біохімічні маркери, є важливим кроком до персоналізованої медицини. Використання таких комплексних даних дозволяє створювати індивідуалізовані профілі для кожного пацієнта, що значно підвищує ефективність профілактики мігрені. Алгоритм

передбачає інтеграцію даних, пов'язаних з супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також клінічної інформації, результатів щоденників харчування, виявлених тригерів, складу мікробіоти та біохімічних маркерів, зокрема таких, як вітамін Д, серотонін, гомоцистеїн і фолієва кислота. Розробка профілактичних стратегій на основі індивідуальних профілів пацієнтів значно підвищує ефективність лікування мігрені, оскільки дозволяє враховувати конкретні тригери та фактори ризику, притаманні кожному пацієнту. Завдяки цьому лікарі-невропатологи можуть оптимізувати профілактичні заходи, знижуючи частоту та інтенсивність нападів головного болю, а також покращуючи якість життя пацієнтів. Важливою складовою цієї стратегії є регулярний моніторинг стану пацієнтів і своєчасне коригування лікування відповідно до змінюваних потреб, що гарантує ефективність та узгодженість лікувального процесу.

Отримані результати дослідження мають суттєву наукову новизну в контексті української медичної науки. Уперше в Україні проведено всебічне дослідження взаємозв'язку між мігренню, рівнем фолієвої кислоти, гомоцистеїном, мікробіотою кишківника та вітаміном Д. Виявлено, що рівні гомоцистеїну та фолієвої кислоти безпосередньо впливають на тяжкість головного болю та якість життя пацієнтів з мігренню. Окрім цього, вперше в Україні розглянуто ефективність епігенетичної та елімінаційної дієт у профілактиці мігрені. Впровадження таких дієт у лікування пацієнтів з мігренню показало значну ефективність у зниженні частоти та інтенсивності нападів головного болю.

Вперше в Україні визначено роль вісі кишківник–мозок у патогенезі мігрені шляхом проведення аналізу мікробіоти кишківника. Виявлено значні відмінності у складі мікробіоти у пацієнтів з мігренню порівняно зі здоровими людьми. Це розширює наше розуміння взаємозв'язку між кишківником та мозком у контексті мігрені та вказує на потенційну роль мікробіоти у патогенезі цього розладу.

Наукова новизна розробленого інтегрованого алгоритму діагностики та профілактики нападів мігрені полягає в системному підході, який об'єднує різноманітні аспекти стану пацієнтів та фактори, що можуть впливати на розвиток мігрені. Загальний комплексний підхід до пацієнтів із мігренню на основі цих результатів дослідження дозволяє покращити якість діагностики, індивідуалізувати та ефективно впроваджувати стратегії профілактики на основі конкретних потреб пацієнта.

Результати дисертаційної роботи впроваджені навчальний процес: лікувально-діагностичний процес **Центру інноваційних медичних технологій Національної академії наук України** ,використовуються в науково-педагогічному процесі на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та на кафедрі нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та психіатрії Ужгородського національного університету.

Ключові слова: мігрень, тривога, депресія, головний біль, COVID-19, профілактика цереброваскулярних захворювань, предиктор ішемічного інсульту, супутня артеріальна гіпертензія, гіпергомоцистеїнемія

ANNOTATION

Hrytsenko O.Ye. *"The Role of Epigenetic Dietary Factors and Gut Microbiota in the Pathogenesis, Clinical Course, and Prevention of Migraine."* — A qualifying scientific manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine. "P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine," Kyiv, 2025.

Migraine is the second most common form of primary headache, significantly impacting the productivity of young adults by severely restricting their daily activities, social interaction, and ability to rest. Therefore, the relevance of improving diagnostic methods and preventing migraine attacks is crucial both in clinical medicine and public health contexts [205,206].

The aim of the dissertation research was to enhance the effectiveness of diagnosis and substantiate pathogenesis-oriented approaches to migraine prevention by studying clinical-neurological characteristics, neuropsychological status, microbiota indicators, and biochemical markers in patients with migraine.

The study involved 112 patients diagnosed with migraine, of whom (n=15) 13.3% were men and (n=97) 86.7% were women. The control group consisted of 35 healthy individuals (20% men and 80% women). The average age of patients was 38.6 ± 8 years, with a minimum age of 18 and a maximum age of 50 years. The diagnosis of migraine was confirmed according to the criteria of the International Headache Society (IHS) [1].

Examinations were conducted on an outpatient basis at the KNP "Consultative-Diagnostic Center" of the Svyatoshyn district of Kyiv. The psycho-emotional state of participants was assessed using the Beck Depression Inventory (BDI) [2] and the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) [3]. Dietary behavior was analyzed based on food diaries. The intensity of headaches was measured using the Visual Analog Scale (VAS) [5], while the degree of social and functional disability was assessed using the MIDAS (Migraine Disability Assessment) scale [6]. The ID Migraine test [4] was used for headache type screening.

Biochemical examinations included determining levels of folic acid, homocysteine, vitamin D, serotonin, and the qualitative-quantitative composition of the gut microbiome using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), liquid chromatography, and chromatograph-mass spectrometry techniques. A general

practitioner provided consultations regarding potential gastrointestinal and hepatobiliary system diseases.

Statistical analysis of the results was performed using the GraphPad Prism software (version 9.3.0). The significance of the differences in mean values was assessed using the Student's t-test, and correlation relationships were analyzed using Pearson's correlation coefficient.

During the study, it was found that patients with migraine frequently had concomitant gastrointestinal disorders, including Helicobacter pylori (n=37), irritable bowel syndrome (n=30), and hepatobiliary dysfunctions (n=11). Functional disorders such as gastroesophageal reflux disease, constipation, or diarrhea were observed in 9% of patients. These comorbidities were associated with increased headache intensity (VAS, $p=0.047$) and greater social maladjustment (MIDAS, $p=0.040$). Serotonin plays a key role in regulating vascular tone, which directly influences the development of migraine attacks. In subgroup A, the average serotonin level was 245.3 ± 72.6 μg/L, while in subgroup B it was 219.4 ± 32.7 μg/L ($p=0.08$). Although no statistically significant difference was found between the groups, a trend was observed suggesting a potential link between serotonin levels and the presence of concomitant gastrointestinal pathologies.

Additionally, the effectiveness of an elimination diet aimed at excluding food triggers over three weeks was analyzed. The diet was formulated based on data from food diaries, which allowed for the identification of specific triggers. The analysis revealed that patients with migraine without concomitant gastrointestinal disorders more frequently consumed fresh vegetables ($\chi2=9.05$, $p=0.001$), fish ($\chi2=4.58$, $p=0.032$), whole grain bread ($\chi2=5.85$, $p=0.015$), and herbs ($\chi2=7.27$, $p=0.007$). In contrast, violations of dietary principles ($\chi2=7.41$, $p=0.006$) and regimen ($\chi2=3.43$, $p=0.063$) were more common among patients with gastrointestinal problems.

Food diaries allowed for the identification of several food triggers. The most common triggers were hunger and skipping meals ($p=0.033$, $p=0.043$). Chocolate ($p=0.028$) ranked second, followed by alcoholic beverages ($p=0.005$) and citrus fruits ($p=0.041$). Coffee and caffeine ($p=0.067$), as well as dairy products (milk, cheese) ($p=0.053$), were mentioned less frequently. The implementation of the elimination diet led to a significant reduction in headache intensity as measured by the VAS scale ($p=0.03$) and the frequency of headache attacks ($p=0.003$). These results confirmed that using food diaries to identify triggers is an effective method for reducing the frequency and intensity of migraine attacks.

The dissertation focuses on the comprehensive study of the impact of the gut microbiome on the course of migraine, specifically by comparing the composition and quantitative content of gut microorganisms in patients from the study and control groups. The analysis revealed statistically significant changes in the quantity of *Alcaligenes spp.* in migraine patients ($p=0.0061$), which were linked to patients'

emotional state, particularly the levels of depression (r=-0.6226, p=0.007) and anxiety (r=-0.509, p=0.03), as well as migraine characteristics such as frequency of attacks (r=-0.4879, p=0.046) and intensity (r=-0.487, p=0.046). A significant increase in the number of *Clostridium coccoides* (p=0.0021) and *Clostridium propionicum* (p=0.0287) was found, which negatively correlated with MIDAS scores (r=-0.5123, p=0.03) and Beck depression scale results (r=-0.54, p=0.025). An increase in *Eggerthella lenta* (p=0.0138) positively correlated with headache intensity as measured by the VAS scale (r=0.4830, p=0.049). Additionally, migraine patients exhibited elevated levels of microscopic fungi *Candida spp.* (p=0.0079), *Micromycetes spp.* with campesterol content (p=0.0011) and sitosterol (p=0.0010), as well as viral load from *Herpes simplex* (p=0.0305). Increased endotoxin levels (p=0.0459) showed negative correlations with emotional state (depression: r=-0.697, p=0.001; anxiety: r=-0.557, p=0.02) and migraine parameters (frequency: r=-0.547, p=0.023; intensity: r=-0.531, p=0.028; MIDAS: r=-0.556, p=0.02). The analysis did not show statistically significant differences in the composition of transient microorganisms such as *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, *Enterobacteriaceae*, and others. These findings highlight the importance of studying the microbiome to better understand the pathogenesis of migraine and to develop new approaches for its treatment.

The study demonstrated a significant impact of homocysteine and folic acid levels on the severity of headaches and the quality of life in migraine patients. The implementation of an epigenetic diet showed a substantial positive effect: folic acid levels increased in the main group ($p = 0.001$), while homocysteine levels significantly decreased ($p = 0.003$). This was accompanied by a statistically significant reduction in the intensity and frequency of migraine attacks ($p = 0.02$; $p = 0.04$). Additionally, a decrease in anxiety levels was observed according to the Hamilton Anxiety Rating Scale after 3 months of intervention ($p = 0.03$), as well as a reduction in the average score on the MIDAS scale ($p = 0.009$). Correlation analysis revealed a direct relationship between homocysteine levels and anxiety ratings on the Hamilton Anxiety Scale ($r = 0.697$, $p = 0.001$) and the MIDAS scale ($r = 0.557$, $p = 0.02$), suggesting a positive impact of high homocysteine levels on the severity of migraine symptoms. A negative correlation was also found between folic acid levels and results on the Beck Depression Inventory ($r = -0.54$, $p = 0.025$), indicating a potential improvement in patients' psychological status with increased folic acid levels.

The obtained results further confirmed the significant effect of vitamin D levels on clinical manifestations of migraine in patients. Those in subgroup A, who exhibited more pronounced chronic migraine, showed higher frequency and intensity of headaches according to the Visual Analog Scale (VAS) (7.8 ± 2.4) compared to subgroup B (6.3 ± 2.2, $p = 0.04$). This suggests that vitamin D levels may be an important factor influencing the severity of migraine symptoms. Correlation analysis indicated a direct relationship between vitamin D levels and the age of patients ($r = 0.65$, $p = 0.003$), suggesting a decline in vitamin D levels in younger patients. This is

crucial when studying the link between age-related factors and migraines. Furthermore, the chronic type of migraine was strongly correlated with vitamin D deficiency ($r = -0.87$, $p = 0.03$), highlighting a potential connection between the duration and severity of headaches and low vitamin D levels. It was also found that vitamin D levels correlated with Beck Depression Inventory scores ($r = -0.54$, $p = 0.007$), indicating a psychological aspect of vitamin D deficiency in migraine patients.

The development of a comprehensive algorithm for improving migraine diagnosis and prevention, which incorporates data on comorbid gastrointestinal and hepatobiliary disorders, as well as clinical data, food diaries, identified triggers, microbiota, and biochemical markers, represents a significant step toward personalized medicine. The use of such integrated data allows for the creation of individualized profiles for each patient, significantly enhancing the effectiveness of migraine treatment. The algorithm includes the integration of data related to gastrointestinal and hepatobiliary comorbidities, clinical information, results from food diaries, identified triggers, microbiota composition, and biochemical markers such as vitamin D, serotonin, homocysteine, and folic acid. Developing preventive strategies based on individual patient profiles significantly improves migraine treatment effectiveness by considering specific triggers and risk factors unique to each patient. This approach allows neurologists to optimize preventive measures, reducing the frequency and intensity of headache attacks and improving patients' quality of life. An essential component of this strategy is the regular monitoring of patients' conditions and timely adjustment of treatment according to evolving needs, ensuring the effectiveness and coherence of the therapeutic process.

The study investigated the impact of homocysteine and folic acid levels on the severity of headache and the quality of life of patients with migraine. The application of an epigenetic diet demonstrated significant positive effects: folic acid levels in the intervention group increased ($p = 0.001$), while homocysteine levels significantly decreased ($p = 0.003$). This was accompanied by a statistically significant reduction in both the intensity and frequency of migraine attacks ($p = 0.02$; $p = 0.04$). Furthermore, there was a reduction in anxiety levels on the Hamilton Anxiety Scale after three months of intervention ($p = 0.03$), as well as a decrease in the average score on the MIDAS scale ($p = 0.009$). Correlation analysis revealed a direct relationship between homocysteine levels and results on both the Hamilton Anxiety Scale ($r = 0.697$, $p = 0.001$) and the MIDAS scale ($r = 0.557$, $p = 0.02$), indicating a positive influence of elevated homocysteine levels on the severity of migraine symptoms. A negative correlation was found between folic acid levels and results on the Beck Depression Inventory ($r = -0.54$, $p = 0.025$), suggesting a potential improvement in the psychological state of patients with increased folic acid levels.

The obtained results also highlight the significant impact of vitamin D levels on the clinical manifestations of migraine in patients. Patients in subgroup A, who experienced more severe chronic migraine, showed higher frequency and intensity of headaches, according to the VAS scale (7.8 ± 2.4), compared to subgroup B (6.3 ± 2.2,

$p = 0.04$). This indicates that vitamin D levels may be an important factor influencing the severity of migraine symptoms. Correlation analysis showed a direct relationship between vitamin D levels and the age of patients ($r = 0.65$, $p = 0.003$), suggesting a decrease in vitamin D levels among younger patients. This is essential when studying the relationship between age-related features and migraine. Furthermore, chronic migraine was found to be a strong correlate of vitamin D deficiency ($r = -0.87$, $p = 0.03$), highlighting the potential connection between the duration and severity of headaches and low vitamin D levels. Vitamin D levels were also found to correlate with results on the Beck Depression Inventory ($r = -0.54$, $p = 0.007$), suggesting a psychological component in vitamin D deficiency among migraine patients.

The study also included an analysis of migraine patients during the COVID-19 pandemic, considering the use of anti-migraine medications, headache frequency, and emotional state. Patients who had contracted COVID-19 reported worsening migraine symptoms, accompanied by increased medication use and a higher frequency of headaches ($p < 0.05$). Their emotional state significantly deteriorated, reflected by an increase in anxiety levels on the Hamilton Anxiety Scale ($p = 0.002$). Patients under quarantine and social distancing measures showed a significant reduction in the use of anti-migraine medications ($p = 0.033$), improvement in emotional state ($p = 0.003$), and enhanced quality of life according to the MIDAS scale ($p = 0.07$).

The development of an integrated algorithm for improving the diagnosis and prevention of migraine attacks, incorporating data on comorbidities related to the gastrointestinal and hepatobiliary systems, as well as clinical data, dietary diaries, identified triggers, microbiota, and biochemical markers, represents an important step toward personalized medicine. The use of such comprehensive data enables the creation of individualized profiles for each patient, significantly enhancing the effectiveness of migraine treatment. The algorithm incorporates data related to gastrointestinal and hepatobiliary comorbidities, clinical information, dietary diary results, identified triggers, microbiota composition, and biochemical markers such as vitamin D, serotonin, homocysteine, and folic acid. The development of preventive strategies based on individual patient profiles greatly improves migraine treatment efficiency by considering specific triggers and risk factors unique to each patient. This allows neurologists to optimize preventive measures, reducing the frequency and intensity of headache attacks and improving patients' quality of life. An essential component of this strategy is regular patient monitoring and timely adjustments to treatment according to evolving needs, ensuring the effectiveness and alignment of the therapeutic process.

The results of this study have significant scientific novelty within the context of Ukrainian medical science. For the first time in Ukraine, a comprehensive study was conducted on the relationship between migraine, folic acid levels, homocysteine, gut microbiota, and vitamin D. It was found that homocysteine and folic acid levels directly affect headache severity and the quality of life in migraine patients. Additionally, for the first time in Ukraine, the effectiveness of epigenetic and elimination diets in

migraine prevention was explored. The introduction of these diets in the treatment of migraine patients showed significant efficacy in reducing the frequency and intensity of headache attacks.

The role of the gut-brain axis in migraine pathogenesis was also identified for the first time in Ukraine through an analysis of gut microbiota. Significant differences in microbiota composition were observed in migraine patients compared to healthy individuals. This expands our understanding of the gut-brain connection in the context of migraine and suggests a potential role of microbiota in the pathogenesis of this disorder.

The scientific novelty of the developed integrated diagnostic and preventive algorithm for migraine attacks lies in its systematic approach, which combines various aspects of the patient's condition and factors that may influence migraine development. A comprehensive approach to migraine patients based on the results of this study allows for improved diagnostic quality, individualized prevention strategies, and efficient implementation based on each patient's specific needs.

The results of this dissertation work have been integrated into the educational process: the diagnostic and therapeutic process at the Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine, and are used in the scientific and pedagogical process at the Department of Neurology of the National Medical University named after O.O. Bohomolets, as well as at the Department of Neurorehabilitation with courses in medical psychology, pulmonology, and psychiatry at Uzhhorod National University.

Keywords: migraine, anxiety, depression, headache, COVID-19, prevention of cerebrovascular disease, predictor of ischemic stroke, concomitant arterial hypertension, hyperhomocysteinemia

Додаток до форми

Перелік виконавців роботи з оплатою праці

№	Власне ім`я прізвище, науковий ступінь, вчене звання ***(особистий підпис**, у разі необхідності)*	Основне місце роботи або здобуття освіти	Зазначити вік та наявність статусу молодого вченого (на момент подання звіту)	Посада (або договір ЦПХ) та роль у ході виконання роботи (керівник, відповідальний виконавець, виконавець, студент, аспірант тощо)	Основні завдання у ході виконання роботи (стисло зазначити функції)
1	Копчак Оксана Олегівна	ПВНЗ «Київський Медичний університет»		Керівник	Набір пацієнтів, формулювання мети та завдань дослідження, написання НДР, статей та редагування НДР
2	Гриценко Олена Євгеніївна	КМКЛ 5	30 років. молодий вчений	Відповідальний викнавець	Виконання основних етапів НДР