

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису
Гриценко Олена Євгенівна

УДК: 616.857:612.39:577.2:579.87

ДИСЕРТАЦІЯ

Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені

Спеціальність 222 — Медицина
(спеціалізація 14.01.15 — Нервові хвороби)

Галузь знань 22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей
та результатів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. Є. Гриценко

Науковий керівник:

Копчак Оксана Олегівна, доктор медичних наук, професор, завідувач
кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський
медичний університет»

Тріщинська Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри неврології НУОЗ України імені П.Л. Шупика

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 здорових осіб (20% чоловіків та 80% жінок). Середній вік пацієнтів становив $38,6 \pm 8$ 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 Стюдента, 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 тонуусу, що безпосередньо впливає на розвиток мігренозних нападів. У пацієнтів підгрупи А середній рівень серотоніну становив $245,3 \pm 72,6$ мкг/л, тоді як у підгрупі Б цей показник дорівнював $219,4 \pm 32,7$ 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 мігреною без супутніх шлунково-кишкових розладів частіше вживали свіжі овочі ($\chi^2=9,05$, $p=0,001$), рибу ($\chi^2=4,58$, $p=0,032$), цільнозерновий хліб ($\chi^2=5,85$, $p=0,015$) та зелень ($\chi^2=7,27$, $p=0,007$). Натомість порушення принципів ($\chi^2=7,41$, $p=0,006$) і режиму ($\chi^2=3,43$, $p=0,063$) 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 мігрени (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 мігрени 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, спостерігалось 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 ІІІ, які мали більш виражену хронічну мігрень, показали вищу частоту та інтенсивність головного болю, згідно зі шкалою ВАШ ($7,8 \pm 2,4$), у порівнянні з підгрупою Б ($6,3 \pm 2,2$) ($p = 0,04$). 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, спостерігалось 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 $245.3 \pm 72.6 \mu\text{g/L}$, while in subgroup B it was $219.4 \pm 32.7 \mu\text{g/L}$ ($p=0.08$). 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 ($\chi^2=9.05$, $p=0.001$), fish ($\chi^2=4.58$, $p=0.032$), whole grain bread ($\chi^2=5.85$, $p=0.015$), and herbs ($\chi^2=7.27$, $p=0.007$). In contrast, violations of dietary principles ($\chi^2=7.41$, $p=0.006$) and regimen ($\chi^2=3.43$, $p=0.063$) 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 coccooides* ($p=0.0021$) 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

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. 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 (Особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).
2. 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> (Особистий внесок – здобувачем проведено та проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та проаналізовано результати лабораторних досліджень; аналіз і узагальнення результатів; підготовлено матеріали до друку).
3. Korchak, 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>(Особистий внесок – участь у формулюванні ідеї та гіпотези роботи, проведено та проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та проаналізовано результати досліджень мікробіому, обробці результатів, підготовці статті).
4. 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>. (Особистий внесок – здобувачем проведено та проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та проаналізовано результати лабораторних досліджень; аналіз і узагальнення результатів; підготовлено матеріали до друку).

5. 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(*Особистий внесок* – участь у формулюванні мети роботи, проведенні досліджень, обробці результатів, підготовці статті).

6. О.Є.Гриценко, О.О.Копчак Клінічна характеристика 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> (*Особистий внесок* – здобувачем проведено та проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та проаналізовано результати лабораторних досліджень; аналіз і узагальнення результатів; підготовлено матеріали до друку).

7. 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> (*Особистий внесок* – участь у формулюванні ідеї та гіпотези роботи, проведено та проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних досліджень, обробці результатів, підготовці статті).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВИДІВ ДІЄТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ ТА КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ НА ПЕРЕБІГ МІГРЕНІ	41
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1. Матеріал дослідження	57
2.2. Методи дослідження	64
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА РІВНЯ СЕРОТОНІНУ У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ В ЗАЛАЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ	71
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ЕЛІМІНАЦІЙНОЇ ДІЄТИ НА ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ	77
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОМУ КИШКІВНИКА У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ	86
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ЕПІГЕНЕТИЧНОЇ ДІЄТИ НА ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ	98
РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ РІВНЯ ВІТАМІНУ Д НА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОГО БОЛЮ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ	106
РОЗДІЛ 8. ВПЛИВ ПАНДЕМІЇ COVID-19 НА ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ	112
РОЗДІЛ 9. ІНТЕГРОВАНІЙ АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ НАПАДІВ МІГРЕНІ З УРАХУВАННЯМ	

КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ, КЛІНІЧНИХ ДАНИХ, ХАРЧОВОГО ЩОДЕННИКА, ІДЕНТИФІКОВАНИХ ТРИГЕРІВ, МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ	119
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	128
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	147
ДОДАТКИ	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФ	– аденозинтрифосфат
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ГБ	– головний біль
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛПС	– ліпополісахарид
М	– мігрень
МО	– міжнародних одиниць
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ШКР	– шлунково-кишкові розлади
BDI	– Beck's Depression Inventory
CGRP	– Calcitonin gene-related peptide
COVID-19	– Coronavirus Disease 2019
CSD	– Cortical spreading depression
HAM-A	– Hamilton Anxiety Rating Scale
HPLC	– High-performance liquid chromatography
ID Migraine	– identity migraine
IL	– інтерлейкін
Me	– медіана
MIDAS	– Migraine Disability Assessment
NO	– оксид азоту
NTS	– nucleus tractus solitarius
Nurr1	– Nuclear Receptor Related 1 Protein
P57kip2	– Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1C

PDIA3 – Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TH2 – T-helper type 2

VDR – Vitamin D Receptor

ВСТУП

Актуальність теми

Мігрень є другою за поширеністю формою первинного головного болю, яка часто стає причиною зниження працездатності серед осіб молодого віку. Вона значною мірою впливає на якість життя, обмежуючи роботу, дозвілля та соціальну активність пацієнтів. Захворювання має спадковий характер і характеризується періодичними нападами головного болю середньої або високої інтенсивності [7,8,9]. Мігрень належить до немодифікованих чинників ризику ішемічного інсульту, особливо у молодих жінок. Наявність мігрені з аурою асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту, що підтверджується численними епідеміологічними дослідженнями [77].

Однією з ключових причин соціально-побутової дезадаптації при мігрені є широкий спектр клінічних проявів, серед яких значну роль відіграють шлунково-кишкові симптоми [10,11,12]. Сучасні дані свідчать про багатофакторну природу схильності до мігрені, де важливе значення мають генетичні, епігенетичні, гормональні чинники, а також вплив довкілля [13]. Відомо, що мігрень частіше зустрічається у пацієнтів із певними шлунково-кишковими захворюваннями, такими як інфекція *Helicobacter pylori*, синдром подразненого кишківника та целиакія [11]. Крім того, мігрень часто супроводжує інші гастроентерологічні порушення, як закрепи та диспепсія [12].

Головний біль при мігрені виникає внаслідок порушення мозкового гомеостазу, що активує тригемінально-судинну систему та запускає каскад інших патофізіологічних процесів [14]. Важливе місце у цьому механізмі

займає вісь «кишківник–мозок» — двонаправлений сигнальний шлях, який забезпечує зв'язок між центральною нервовою системою та шлунково-кишковим трактом [10,14]. Згідно з останніми дослідженнями, зміни в кишковій мікробіоті можуть впливати на фізіологічні, поведінкові та когнітивні функції. Вважається, що порушення роботи вісі мікробіота–кишківник–мозок може сприяти розвитку неврологічних і психіатричних розладів, зокрема хвороби Паркінсона, Альцгеймера, тривожних розладів, депресії та мігрені [15,27].

Хронічний стрес і психічні порушення, такі як тривога і депресія, стимулюють викид прозапальних нейромедіаторів, які сприяють хронічному запаленню кишкової стінки [207]. Це, своєю чергою, порушує стан мікробіоти, що негативно впливає на здатність організму синтезувати серотонін — ключовий нейромедіатор, пов'язаний із настроєм, пам'яттю та концентрацією, а також із патофізіологією мігрені [15,16,17].

Дослідження останніх років демонструють важливість ролі мікробіоти у пацієнтів із мігреною [208,209,210] Cámara-Lemarroy та співавтори (2016) підкреслили, що дизбіоз впливає на засвоєння поживних речовин, проникність кишечника та імунні функції [22]. Це порушує роботу вісі кишківник–мозок, сприяючи виробленню пептидів, таких як пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), і цитокінів (IL-10), а також знижуючи рівень серотоніну. Такі зміни посилюють судинорозширювальні реакції у мозкових судинах, що провокує та продовжує напади мігрені [18,35].

Додатково, застосування нестероїдних протизапальних препаратів, антидепресантів і нейролептиків, які широко використовуються для лікування та профілактики мігрені, також має негативний вплив на кишкову мікробіоту [19]. Наразі існує обмежена кількість досліджень щодо ролі мікробіоти у

патофізіології мігрені, що робить цю проблему актуальним напрямком для подальших наукових досліджень [211].

Розробка стратегій модифікації способу життя для профілактики та лікування мігрені є предметом численних досліджень [20-24]. Особливу увагу приділяють впливу дієтичних тригерів, що зумовлює актуальність використання елімінаційних дієт [21,22,24]. Харчові звички мають тісний зв'язок із виникненням мігрені, і певні інгредієнти можуть провокувати напади [16,21,22,25]. Найпоширенішими тригерами є шоколад, цитрусові, горіхи, морозиво, помідори, цибуля, молочні продукти, алкоголь, кава, кофеїн, глутамат натрію (MSG), гістамін, тирамін, фенілетиламін, нітрити, аспартам, сукралоза та глютен [26-28]. Водночас залишаються суперечки щодо конкретного впливу окремих продуктів [28]. Реакція пацієнта на тригери залежить від частоти їх споживання та індивідуальних особливостей, а ідентифікація таких тригерів потребує системного та персоналізованого підходу [23,212].

Незважаючи на прогрес у розробці лікарських препаратів для профілактики мігрені, сучасні методи лікування ефективні лише для близько половини пацієнтів [213]. Крім того, багато препаратів супроводжуються вираженими побічними ефектами, що стимулює інтерес до дієтичних втручань [29-32]. У науковій спільноті значну увагу приділяють епігенетичним аспектам мігрені, зокрема ролі метилювання ДНК у патогенезі цього захворювання [214]. Дослідження виявили зв'язок між аберантним метилюванням ДНК та виникненням мігрені, включаючи зміни у функції гену CGRP, ключового медіатора мігрені [34,36]. Це відкриває перспективи для розробки дієтичних стратегій на основі епігенетичних механізмів.

Фолієва кислота виявила потенціал для лікування та профілактики мігрені завдяки впливу на метаболічні шляхи, які визначаються

метилуванням ДНК [37,38]. Перспективним напрямом є впровадження епігенетичних дієтичних підходів, які можуть впливати на патофізіологічні механізми мігрені та значно покращити якість життя пацієнтів [215]. Подальші дослідження у цій сфері необхідні для глибшого розуміння взаємодії між дієтою, епігенетикою та патогенезом захворювання [44-47].

Крім того, кетогенна дієта показала позитивний вплив на головний біль при мігрені. Ця дієта стимулює виробництво кетонів, які впливають на функціонування мітохондрій, оксидативний стрес, церебральну збудливість, запальні процеси та мікробіоту кишківника [39-43].

Актуальність дослідження розкривають вагомий внесок вітаміну Д у патогенез мігрені, вказуючи на його здатність зменшувати нейрональне запалення під час мігрені. Механізми цього впливу включають зниження синтезу оксиду азоту та інтерлейкіну (IL)-6 [33,48,49]. Попри високий рівень дефіциту вітаміну Д (від 45% до 100%) серед пацієнтів з мігренню порівняно з контрольною групою, лікарі ще не дійшли консенсусу стосовно доцільності призначення вітаміну Д для лікування мігрени [50]. Певні дослідження показали негативну кореляцію між рівнем вітаміну Д та частотою головного болю при мігрені. Деякі дані свідчать про позитивний ефект вживання вітаміну Д у дозах 1000–4000 МО щоденно на зниження частоти мігренозних нападів [51,52]. Наприклад, застосування вітаміну Д в дозі 2000 МО на добу при епізодичній мігрені з аурою супроводжується зниженням сироваткового рівня CGRP в інтеріктальному періоді та відмітним покращенням за шкалою MIDAS [51]. Отримані результати вказують на можливий антиноцицептивний ефект вітаміну Д у пацієнтів з мігреною [53,54]. Проте, протизапальний вплив вітаміну Д також може бути зумовлений його впливом на метаболізм оксиду азоту та глутатіону [54]. Зниження рівня вітаміну Д пов'язано із підвищеним рівнем NO в крові, що, в свою чергу, може стимулювати вироблення CGRP та

субстанції Р, сприяючи розвитку запалення в тригеміно-васкулярній системі [51,52]. Такі здобутки надають нові можливості для розуміння механізмів взаємодії вітаміну Д та мігрени, вкладаючи суттєві перспективи в розвиток ефективних стратегій профілактики та лікування цього патологічного стану.

У хворих на мігрень виявлено патологічне зниження рівня рибофлавіну, магнію і коферменту Q10 в плазмі крові [55]. Ці мікронутрієнти мають суттєве значення у виробництві енергії в мітохондріях, що ставить їх в центральне положення у патофізіології мігрени [55,56]. Магній, один із знижених компонентів, виконує важливу функцію в регуляції різних фізіологічних процесів, які мають вирішальне значення у розвитку мігрени. Його вплив охоплює звуження судин, пригнічення агрегації тромбоцитів та стимуляцію секреції серотоніну [57]. Магній, є критичним кофактором для АТФ-синтази, інгібітором NMDA-каналу, що регулює збудливість нейронів [55,56,57]. Коензим Q10, також виявлений на зниженому рівні, має вітаміноподібні властивості і може бути синтезований організмом з природних амінокислот [58]. Він визнається корисним для профілактики мігрени завдяки ключовій ролі в процесах енергіїнакопичення в мітохондріях [58,59]. Крім того, коензим Q10 протидіє ендотеліальній дисфункції, активуючи вивільнення ендотелієм оксиду азоту та має протизапальну дію [59]. Дослідження підтверджують, що призначення коензиму Q10 у поєднанні з магнієм у дорослих пацієнтів з мігренею протягом 3 місяців суттєво знижує частоту нападів, поліпшує якість життя та сприяє зменшенню рівня тривоги [57,58,59].

Розгортання пандемії COVID-19 визначило безпосередні та віддалені наслідки для хворих на мігрень[60,61]. Виявилось, що пандемія призвела до значного почастішання нападів мігрени, що може бути наслідком безпосереднього впливу коронавірусної інфекції на тригеміно-васкулярну систему [62-68]. Однак зміни в соціальній поведінці, трудовій діяльності та доступі до медичної допомоги, спричинені пандемією, призвели до

загострення хронічних неврологічних захворювань, включаючи мігрень [69-71]. Тому, на жаль, на сьогодні маємо обмежені дані щодо конкретних змін частоти та характеру мігренозного головного болю внаслідок COVID-19 та заходів щодо тривалого дистанціювання населення [72]. Наші дослідження націлені на розкриття цих аспектів та розуміння їх впливу на пацієнтів із мігренню.

Отже, вивчення впливу шлунково-кишкових розладів, рівня гомоцистеїну, ролі фолієвої кислоти, серотоніну та вітаміну Д у патогенезі мігрени розкриває нові можливості для розробки та вдосконалення терапевтично-профілактичних підходів. Також, особливу увагу приділяється оцінці впливу пандемії COVID-19 на пацієнтів з мігренню, аналізу зміни частоти та характеру мігренозного головного болю, спричиненого впливом коронавірусної інфекції та психосоціальними факторами. Все для того, щоб розробити оптимальні стратегії діагностики, лікування та профілактики для адаптації в нових умов.

Зв'язок роботи з календарними планами, роботами, темами

Основні матеріали дисертації розроблені у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії та медичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет» № держреєстрації 0120U104835.

Мета дослідження

Удосконалення 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 шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, стану мікробіоти, дієтичних втручань, показників нейропсихологічного та лабораторного обстеження.

Завдання дослідження

- Визначити особливості клінічної картини та показників нейропсихологічного статусу у пацієнтів з мігренню з урахуванням коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також рівня серотоніну в крові.
- Оцінити ефективність елімінаційної дієти, що розроблена на основні детального вивчення принципів, режиму харчування та виявлення тригерних чинників, в профілактиці нападів мігрені.
- Визначити та порівняти склад мікробіоти кишківника у пацієнтів з мігренню та без такої, уточнити можливу роль мікробіоти кишківника в патогенезі мігрені.
- Визначити рівні гомоцистеїну, фолієвої кислоти у пацієнтів з мігренню та оцінити їх вплив на клінічну картину та перебіг мігрені у обстежених пацієнтів.
- Оцінити застосування епігенетичної дієти у профілактиці нападів мігрені у пацієнтів з низьким та нормальним рівнем фолієвої кислоти, спираючись на дані клінічних та лабораторних методів дослідження.
- Вивчити рівень вітаміну Д та його вплив на клінічну картину, психоемоційний стан та перебіг головного болю у пацієнтів з мігренню.
- Оцінити вплив коронавірусної хвороби та наслідків локдауну під час пандемії COVID-19 на пацієнтів з мігренню.
- Розробити алгоритм діагностики та профілактики нападів мігрені у пацієнтів в залежності від наявності коморбідних станів шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи, клінічних даних, складу мікробіоти кишківника, біохімічних показників.

Об'єкт дослідження

Епізодична та хронічна форми мігрені.

Предмет дослідження

Клінічні, нейропсихологічні, лабораторні показники, склад мікробіоти кишківника у хворих на мігрень та здорових осіб.

Методи дослідження

У ході виконання дисертаційної роботи застосовано ряд науково обґрунтованих методів:

1) Загально клінічне обстеження:

Клініко-неврологічне обстеження пацієнтів було проведено відповідно до класичної схеми історії хвороби, з акцентом на деталізації характеристик головного болю. Збір скарг та анамнезу охоплював локалізацію, інтенсивність та тривалість болю, фактори, що викликають або полегшують стан, результати попереднього лікування та його ефективність. Особлива увага приділялася можливому впливу зловживання лікарськими засобами та наявності коронавірусної хвороби, що підтверджувалася позитивним ПЛР тестом в анамнезі.

Для ретельного вивчення принципів харчування та його впливу на мігрень використовували щоденник харчування. У цьому щоденнику реєструвалась кількість їжі та перекусів, вживання різних продуктів, включаючи овочі, фрукти, м'ясо, рибу, а також вітаміни та дієтичні добавки. Особлива увага приділялася впливу голоду на головний біль, визначенню харчових тригерних факторів, їх униканню та впливу на загальний стан здоров'я та харчування.

Використовували такі шкали та тести:

-ID Migraine (Identity Migraine) Test: тест для диференціації мігрени від інших видів головного болю [4];

-Візуально-аналогова шкала (ВАШ): використовувалась для оцінки інтенсивності головного болю [5];

-Опитувальник Мак-Гілл: визначав якісні характеристики болю, дозволяючи краще розуміти його відчуття [73];

-MIDAS (Migraine Disability Assessment): шкала для визначення впливу мігрені на щоденні активності та якість життя [6];

Неврологічний статус пацієнтів досліджувався за стандартними методиками для виявлення будь-яких симптомів ураження центральної нервової системи.

Усі учасники дослідження пройшли комплексну консультацію від лікаря терапевта для детального визначення, підтвердження або виключення захворювань у галузі шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

2) Нейропсихологічні методи:

BDI (Beck Depression Inventory): опитувальник для визначення рівня депресії у пацієнтів [2]

НАМ-А (Hamilton Anxiety Rating Scale): шкала для визначення ступеня тривоги у пацієнтів [3]

3) Лабораторні дослідження:

Визначення вмісту фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові за допомогою імунохімічного методу з електро-хемілюмінесцентною детекцією та імуноферментним методом. Для визначення вмісту вітаміну Д (25-гідроксивітамін Д, 25-(ОН)D), використовувався імуноферментний аналіз. Рівень серотоніну визначали за допомогою високошвидкісної рідинної хроматографії. Дослідження мікробіоти кишківника було проведено методом хромато-масс-спектрометрії, де було визначено не тільки якісний, кількісний склад резидентних та транзиторних мікроорганізмів, а також мікроскопічні гриби, маркерне (хімічне) навантаження вірусів.

4) Статистична обробка даних:

Для обчислення статистичної достовірності використовувалась програма GraphPad Prism версії 9.3.0. Достовірність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначалася за коефіцієнтом Стьюдента (t), а взаємозв'язку між показниками - за коефіцієнтами кореляції r . Вірогідність різниці між відносними величинами, що пов'язані між собою певною ознакою, перевірку наявності зв'язку між явищами (без вимірювання її величини) здійснювали з використанням показника відповідності хі-квадрат (χ^2). Оцінка вірогідності отриманих результатів проводилася на рівні значимості не менше 95 % ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів

Дослідження взаємозв'язку між мігренню та супутньою патологією шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи виявило важливий аспект, що має значний вплив на клінічний перебіг мігрені. Отримані результати підтверджують високий рівень взаємодії цих коморбідних станів з розвитком та тяжкістю мігрені, що розширює наші уявлення про поєднання неврологічних та гастроентерологічних порушень.

Особливе значення має вивчення взаємозв'язку між рівнем фолієвої кислоти, гомоцистеїном та мігренню. Встановлено, що гомоцистеїн і фолієва кислота можуть впливати на тяжкість головного болю і на якість життя пацієнтів. Ці результати сприяють розширенню наукових уявлень про фізіопатологію та механізми розвитку мігрені. Вперше в Україні проведено детальне дослідження епігенетичних та елімінаційних дієт, які продемонстрували свою ефективність у профілактиці мігрені, зокрема в запобіганні нападів і зниженні інтенсивності головного болю.

Вивчення ролі осі кишківник–мозок у патогенезі мігрені через аналіз мікробіоти кишківника також стало важливим кроком у розумінні цього неврологічного розладу. Виявлено значні відмінності у складі мікробіоти у пацієнтів з мігренню порівняно з особами без цього захворювання. Такий підхід дозволяє глибше зрозуміти механізми розвитку мігрені та можливості для її профілактики та лікування.

Було встановлено, що низький рівень цього вітаміну може впливати як на клінічні прояви мігрені, так і на психоемоційний стан хворих. Це відкриває нові перспективи для розробки підходів до корекції рівня вітаміну Д, що може мати важливе значення для поліпшення стану пацієнтів з мігренню.

Важливим аспектом наукової новизни стало вивчення впливу пандемії COVID-19 на перебіг мігрені. Системний аналіз взаємодії пандемії та заходів карантину з мігренню показав, що пандемія, а також зміни у соціальному та психологічному стані пацієнтів, можуть погіршувати симптоми та збільшувати частоту нападів. Це сприяє розвитку нового розуміння того, як епідеміологічні кризи можуть впливати на хронічні неврологічні захворювання, що є важливим кроком у розробці нових стратегій лікування мігрені в умовах глобальних змін.

Розробка інтегрованого алгоритму діагностики та профілактики нападів мігрені стала значущим досягненням у науковому середовищі. Цей алгоритм враховує не лише клінічні дані, але й аналіз харчового щоденника, ідентифікацію тригерів, стан мікробіоти кишківника та біохімічні показники, що дозволяє здійснити комплексний підхід до лікування та профілактики мігрені. Врахування коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи дає змогу розробити більш точні стратегії лікування. Алгоритм також передбачає індивідуалізований підхід до кожного пацієнта, що забезпечує точну настройку терапевтичних заходів.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в значному покращенні методів діагностики та профілактики мігрені, що може суттєво вплинути на клінічну практику. Врахування гастроентерологічних, терапевтичних та дієтологічних аспектів під час діагностики та лікування мігрені дозволяє застосовувати більш комплексний підхід до пацієнтів, враховуючи не лише неврологічні прояви, а й загальний стан здоров'я та супутні захворювання.

Лабораторні дослідження, такі як аналіз рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти, серотоніну та вітаміну Д, надають важливу інформацію для об'єктивної оцінки стану пацієнта і корекції терапії. Аналіз мікробіоти кишківника, у свою чергу, допомагає виявити важливі аспекти мікробіому кишківника, які можуть мати вплив на мігрень, а також визначити можливі шляхи корекції через дієтичні зміни. Врахування мікробіоти кишківника та впливу осі кишківник–мозок на патогенез мігрені сприяє розвитку ефективних методів корекції цього захворювання, що дозволить значно покращити клінічні результати у пацієнтів. Використання харчових щоденників дає змогу точно ідентифікувати харчові тригери, що викликають або підтримують мігренозні напади, що є важливим кроком для розробки індивідуальних рекомендацій для кожного пацієнта. Застосування епігенетичних та елімінаційних дієт довело свою ефективність у профілактиці нападів мігрені, що може бути використано лікарями для запобігання загостренню у пацієнтів, що мають дефіцит фолієвої кислоти або підвищений рівень гомоцистеїну. Розробка індивідуальних схем діагностики та профілактики на основі біохімічних маркерів і даних з харчових щоденників дає можливість точніше налаштувати терапію та підвищити її ефективність.

Врахування впливу пандемії COVID-19 та карантинних обмежень на пацієнтів з мігренню надає важливе розуміння того, як соціальні та психоемоційні чинники можуть впливати на перебіг хвороби. Це також підкреслює необхідність зниження рівня стресу для покращення стану хворих. Результати цього дослідження відкривають нові перспективи для подальших наукових розвідок, зокрема вивчення взаємозв'язків між мігренню та COVID-19, що може сприяти розвитку нових методів лікування.

Впровадження в практику

Результати роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес Центру інноваційних медичних технологій Національної академії наук, 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.

Особистий внесок здобувача

Дана дисертація є завершеним та самостійним науковим проектом автора. Ідею, напрям та завдання роботи було запропоновано автором спільно із науковими керівниками, доктором медичних наук, професором Копчак Оксаною Олегівною та доктором медичних наук, професором Тріщинською Мариною Олександрівною. Дисертант особисто провів науковий інформаційний та патентний пошук, що дозволило разом з науковим керівником визначити напрям дослідження, сформулювати його мету, завдання та методологічні підходи до їх реалізації.

Здобувач безпосередньо проаналізував сучасні наукові першоджерела за цією темою, а саме: щодо ролі вісі кишківник – мозок в патогенезі мігрені, вплив різноманітних типів дієт на пацієнтів з мігренню, а також впливу COVID-19 на пацієнтів з мігренню в різних країнах світу; згідно з

окресленими критеріями включення дисертантом проведено набір пацієнтів основної групи і групи контролю, зібрано детальний анамнез, зроблено розгорнуте неврологічне та нейропсихологічне обстеження та проаналізовано отримані дані.

Аспірантом зібрано і проаналізовано лабораторні дані хворих із мігренню. Автором самостійно сформувано електронну базу даних, проведено статистичний аналіз результатів дослідження, узагальнено результати роботи та створено інтегрований алгоритм діагностики діагностики та профілактики нападів мігрені з урахуванням коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, клінічних даних, харчового щоденника, ідентифікованих тригерів, мікробіоти кишківника та біохімічних показників, а також самостійно написано і оформлено всі розділи дисертаційної роботи.

Автор особисто резюмував наукові дані дисертації та вживав заходів щодо впровадження отриманих результатів у неврологічну практику. Роль дисертанта у підготовці результатів для публікацій та участі на конференціях є важливою частиною його внеску у науковий розвиток.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на:

1. XIII НАЦІОНАЛЬНОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «Поліпшення харчування для здоров'я 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);
2. Участь у VIII Міжнародній науково-практичній конференції «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT» 26-28 січня 2022 року Чикаго, США у вигляді доповіді на тему «Особливості складу мікробіоти кишківника у хворих з мігренню»;
3. 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»;
4. 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»;
5. 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»;
6. участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу», яка відбулася 17-

18 березня 2023 року в м. Харків у вигляді доповіді на тему « Місце елімінаційної дієти в терапії мігрені»,

7. 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» .

Публікації

Основні положення дисертації опубліковані в 7 наукових працях: 3 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних досліджень; 4 - у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 193 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу з аналізом і узагальненням результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків; містить 10 таблиць і 6 рисунків. Перелік посилань містить 215 джерел латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВИДІВ ДІЄТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ ТА КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ НА ПЕРЕБІГ МІГРЕНІ

Мігрень — це генетично обумовлений складний розлад, що характеризується епізодами помірного або сильного головного болю, найчастіше одностороннього та, зазвичай, пов'язаного з нудотою та підвищеною чутливістю до світла та звуків. Напади мігрені - це складні події в мозку, які повторюються від годин до днів. [74] Згідно з останньою версією класифікації головного болю, мігрень є формою первинного головного болю [75], яка входить до числа захворювань, що частіше призводять до інвалідності та втрати працездатності [76]. Витрати, пов'язані з головним болем, є високими і класифікуються як прямі (медична допомога) та непрямі (втрата продуктивності) [77]. Отже, вчасна діагностика та коректна призначена терапія значно зменшує соціальний та економічний тягар даної патології.

Відповідно до сучасних уявлень, схильність до мігрені є багатофакторною, важливу роль відіграють генетичні, епігенетичні, гормональні чинники та фактори навколишнього середовища [11]. Зокрема, на сприйнятливність до мігрені та схильність останньої до хронізації впливають деякі дієтичні фактори, зловживання кофеїном, гормональні коливання, високий рівень стресу, підвищена вага, паління та головний біль напруги [36]. Відомо, що у виникненні мігрені важливу роль відіграють харчові тригери, що сприяло розробці стратегії дієтичної терапії мігрені [13]. До найпоширеніших тригерів належать такі продукти та речовини, як шоколад, цитрусові, горіхи, морозиво, помідори, цибуля, молочні продукти,

алкогольні напої, кава, кофеїн, глутамат натрію, гістамін, тирамін, фенілетиламін, нітрити, аспартам, сукралоза і глютен [37]. Голод - найпотужніший провокатор нападів мігрені [39]. Цей висновок був підтверджений опитуванням пацієнтів, проведеним в Іраку, який показав, що голодування в місяць Рамадан є пусковим механізмом для головного болю у пацієнтів з мігренню [35].

Щодо харчових алергенів, то проспективне дослідження, проведене в Туреччині, показало, що такі алергени, як риба, ячний білок, жовток, горіхи, апельсин і полуниця, не пов'язані з нападами мігрені; проте було виявлено, що пацієнти з мігренню частіше страждають на алергію та харчову непереносимість в порівнянні з особами без мігрені [40].

Дослідження останніх років показало, що кофеїн був тригером у 6,3% людей з мігренню, а також чинником, що провокує запаморочення, яке пов'язане з мігренню у 69,6% пацієнтів [41]. Причиною нападу мігрені можуть стати слабоалкогольні виноградні напої, такі як червоне вино і шампанське. При цьому, провокує мігрень не сам алкоголь, а судинорозширювальна дія певних речовин в червоному вині і бульбашок вуглекислого газу в ігристих винах [42].

Наукове співтовариство звертає увагу на зв'язок між мігренню та шлунково-кишковими захворюваннями, а також гепатобіліарними розладами. Наукові дані свідчать про високу поширеність мігрені серед пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, зокрема інфекцією *Helicobacter pylori*, синдромом подразненого кишківника та целиакією [10-12,21,22]. Це вказує на можливий спільний етіологічний фактор чи патофізіологічний механізм між мігренню та вищеказаними розладами. Ретельне вивчення взаємозв'язків може розкрити нові перспективи лікування. Дослідження співіснування мігрені з закрепом та диспепсією [21,22,23] підтверджують, що це досить часте явище серед пацієнтів. Також, наукова

спільнота наголошує на тому, що сильні прояви гастроезофагеальної рефлюксної хвороби можуть сприяти загостренню головного болю при мігрені. [23] Це вказує на потенційну роль шлунково-кишкових факторів у патогенезі мігрени. Детальне вивчення цього взаємозв'язку може виявити нові мішені для лікування обох станів. Відомо, що пацієнти з мігренню демонструють поширені клінічні прояви гепатобіліарних розладів [20-23], що вказує про системний вплив мігрени на органи жовчовивідної системи. Проведення глибокого аналізу співіснування мігрени з шлунково-кишковими та гепатобіліарними захворюваннями є ключовим завданням для подальших досліджень. Розкриття природи цих взаємозв'язків може визначити нові підходи до діагностики та лікування мігрени, а також забезпечити більше розуміння загальних механізмів цих захворювань.

Головний біль виникає тоді, коли мозок втрачає контроль над гомеостазом, що призводить до активації тригеміно - васкулярної системи та каскаду інших важливих механізмів: периферична та центральна сенситизація, вивільнення вазоактивних нейропептидів, що асоціюється з розвитком нейрогенного запалення [24-26]. Значне місце в патофізіології мігрени займає вісь «кишківник – мозок», яка відноситься до двонаправлених біохімічних сигнальних шляхів, що пов'язують шлунково-кишковий тракт із центральною нервовою системою, і навпаки [25,26]. Блукаючий нерв є ключовою точкою зв'язку між кишківником та мозком і може регулювати вплив зміненого складу мікробіоти на мозкову активність та функціональну діяльність та навпаки [26-28]. Активація аферентних сенсорних волокон блукаючого нерва до ядра одиночного тракту (NTS) опосередковує пригнічення CSD (cortical spreading depression) [26,28,29]. Використовуючи стимуляцію блукаючого нерва, попередні дослідження показали, що остання може безпосередньо пригнічувати біль при мігрени як у дослідженні на тваринних, так і у пацієнтів з мігренню [24,26,28,29].

Висловлено припущення, що зміни функціонування вісі мікробіота кишківника – мозок можуть відігравати значну роль у виникненні неврологічних [30] та поведінкових розладів [31]. Виявлено певні докази ролі мікробіому кишківника у виникненні та патогенезі ряду нейродегенеративних захворювань: розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона [26,30-32]. Вважають, що вплив на мікробіом кишківника може бути використаний для терапії низки захворювань нервової системи [26].

Відомо, що зміни мікробіоти можуть впливати на нормальне засвоєння поживних речовин, проникність стінки кишківника та імунну функцію, що в свою чергу порушує функціонування вісі кишківник- мозок, результатом чого є продукція деякими кишковими мікроорганізмами пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) -важливого медіатора мігрені, вивільнення цитокінів (IL-10) та серотоніну [29]. Підвищений рівень цитокінів і CGRP, в поєднанні зі зниженим рівнем серотоніну, модулює судинорозширювальну реакцію судин головного мозку, провокуючи або посилюючи напади мігрені [28,29,30]. В той же час, хронічний стрес та психічні порушення, включаючи депресію і тривогу, сприяють викиду прозапальних нейромедіаторів, що є передумовою для формування хронічного запалення кишкової стінки, яка в свою чергу має негативний вплив на мікробіоту [25,26,29]. Вважається, що через підвищену кишкову проникність прозапальні речовини можуть активізувати тригеміно-васкулярну систему та викликати мігреноподібні напади [30].

Ще одним важливим фактором негативного впливу на мікробіоту при мігрені є несприятливий вплив нестероїдних протизапальних препаратів, антидепресантів, що використовуються хворими для знаття мігренозних атак [32].

На основі результатів дослідження мікробіоти кишківника, пробіотики є ще одним потенційним засобом лікування мігрені, який, як і дієтичне втручання, здатний змінити мікробіоту кишківника [27,30,32]. На мишачій моделі, було виявлено, що пероральне введення пробіотичної суміші через зонд значно пригнічує тривалість мігреноподібного болю [30]. Були проведені певні дослідження щодо користі вживання пробіотичних добавок у пацієнтів з мігренню порівняно з групою плацебо [31]. Однак, певна невідповідність, виявлена в двох рандомізованих клінічних дослідженнях, може бути пов'язана з різними штамами пробіотиків, які використовувалися в двох дослідженнях [27,30]. Питання щодо ролі мікробіоти у патогенезі мігрені та ефективності і безпеки застосування пробіотиків у лікуванні пацієнтів з мігренню потребує подальшого вивчення [29].

Отже, в літературі обговорюється можливий сприятливий вплив на мігрень за допомогою дієтичних підходів, що здійснюють позитивний ефект на мікробіоту кишківника та функціонування вісі кишківник-мозок [24-30]. Зміни дієти можуть пояснити понад 50% варіацій мікробіоти кишківника порівняно з генетичними змінами, які пояснюють лише приблизно 10% варіацій [25,25]. Дослідження ролі кишкової мікробіоти у пацієнтів з М привели до глибокого розуміння патофізіології мігрені та нових методів лікування. Проте подальші дослідження для визначення точних мікробіомних змін, які викликають мігрень, надзвичайно необхідні. Розуміння цих змін може призвести до персоналізації методів лікування мігрені на основі мікробіому, таких як дієтичне втручання або додавання метаболітів мікробіомів. Додатковою перевагою цих методів лікування є їх низька вартість порівняно з традиційними фармацевтичними препаратами.

Рецидивуючий характер мігрені та той факт, що її можна спровокувати, вказують на важливу роль внутрішніх і зовнішніх тригерів, що лежать в основі даного розладу [101-112,133-149]. Зміст елімінаційної дієти полягає у

виявленні пацієнтом дієтичного тригера, що провокує високу частоту нападів мігрені, і виключенні цього харчового продукту з раціону харчування [118,136-149]. Відомо, що пацієнти, які страждають на мігрень, повідомляють про тригерні харчові фактори значно частіше, ніж хворі з іншими типами головного болю [118-120,138-145].

Вищезазначене вказує на важливість визначення та впливу на провокуючі харчові чинники з метою зменшення інтенсивності мігрені та частоти її виникнення. Ця концепція є привабливою, оскільки було виявлено, що дієтичні втручання, можуть як спровокувати напад мігрені, так і зменшити її частоту [120-123,146-149]. Крім того, багато хворих на мігрень постійно шукають природні способи профілактики без використання ліків. Хоча питання ідентифікації дієтичних тригерів для профілактики мігрені достатньо розглядалося в літературі, концепція вибору дієти та режиму харчування у пацієнтів з мігренню досліджувалися менше [123-128, 135-138]. Харчові продукти вважаються тригером, якщо головний біль виникає в більше ніж 50% випадків протягом одного дня після вживання останнього [118,129,147-149]. У одного пацієнта може бути присутнім кілька тригерних факторів. Ідентифікація одного тригера є складним процесом, адже деякі продукти харчування містять багато інгредієнтів в своєму складі [117,130,145].

Було запропоновано кілька типів дієт, які можуть бути корисні при мігрені: елімінаційна, епігенетична, кетогенна, дієта з низьким вмістом жирів, дієта з високим вмістом омега-3 та низьким вмістом омега-6 [34-41]. Можливий патогенетичний механізм дії цих дієт при мігрені полягає в тому, що останні здатні впливати на серотонінергічну дисфункцію, збудливість нейронів, концентрацію речовин, що відіграють важливу роль в патогенезі мігрені, таких як CGRP, NO, адипонектин і лептин, а також на мітохондріальну функцію мозку, нейрональне запалення, функцію гіпоталамуса та агрегацію тромбоцитів [34,35,36]. Як зазначають багато

дослідників, вплив харчування є відомим фактором, що здатний викликати мігрень [41]. На основі цього було вивчено ефективність численних дієтичних втручань у лікуванні мігрені.

Найбільш добре вивченою з них є кетогенна дієта. Кетогенна дієта — це дієта з високим вмістом жирів, низьким вмістом вуглеводів і помірним вмістом білка, яка переключає метаболізм організму з використання глюкози як основного джерела енергії на жирні кислоти [45,46,47]. Відсутність глюкози змушує організм виробляти кетонові тіла з жирних кислот, які надходять у кров і поглинаються різними клітинами, включно з клітинами центральної нервової системи [47,48]. В результаті окислення кетонових тіл виробляється ацетил-КоА, який потім використовується в циклі Кребса для генерації АТФ [48]. Кетогенна дієта була запропонована для посилення нейронального захисту, поліпшення функції мітохондрій, компенсації серотонінергічної дисфункції, зниження рівня CGRP та зменшення нейронального запалення [45].

Використання антимігренозних препаратів під час кетозу мали позитивний ефект щодо зниження частоти нападів мігрені та їх тяжкості [46]. Окрім використання для виробництва енергії, кетонові тіла беруть участь у широкому спектрі клітинних процесів, включаючи епігенетичні зміни, обмін серотоніну та поглинання ГАМК [40-43]. Відомо також, що кетогенна дієта змінює кишкову мікробіоту [26].

Численні дослідження пацієнтів з мігренню, які дотримувалися кетогенної дієти, показали зменшення частоти нападів, кількості днів з головним болем і прийому ліків, починаючи з першого місяця після переходу на кетогенну дієту, при цьому покращення тривало навіть після припинення дієти [43,45].

Суть епігенетичної дієти полягає у модифікації ДНК та білків шляхом впливу на роботу генів за допомогою певних харчових продуктів, не

торкаючись послідовності генетичного коду [44,78]. Епігенетика охоплює зміни в структурі ДНК без зміни генетичного коду, що призводить до ремоделювання хроматину і, отже, впливає на транскрипційний потенціал та експресію генів [79-91]. Деякі харчові чинники, що підвищують сприйнятливість до мігрені, мають прямі зв'язки з епігенетичними механізмами.

Під час епігенетичної дієти дієтичні сполуки можуть впливати на всі основні елементи клітинного епігенетичного профілю: метилування ДНК, модифікацію гістону та дію некодуючих РНК у змінах транскрипції та/або трансляції і, нарешті, на кінцевий продукт експресії генів (білок або РНК) [92]. Для мігрені таке втручання буде означати, що дієтичний компонент може блокувати механізми, що лежать в основі мігрені, або сприяти механізмам профілактики нападів, зокрема йдеться про метилування ДНК в гені CGRP [80]. Не дивлячись на те, що патогенетичні механізми мігрені до кінця не відомі, вважається, що аберантне метилування ДНК відіграє роль в патогенезі даного виду головного болю [81].

Фолат, що належить до життєво необхідних мікронутрієнтів та бере участь в метилуванні ДНК, продемонстрував сприятливий вплив на мігрень. Зокрема, є повідомлення, що застосування фолієвої кислоти в концепції епігенетичної дієти може мати позитивний вплив на лікування та профілактику мігрені [82,83].

Фолієва кислота, що потрапляє в організм з харчовими продуктами, метаболізується до 5-метилтетрагідрофолату за участю фермента метилентетрагідрофолат редуктази. Ця реакція є надзвичайно важливою для реметилування гомоцистеїну до метіоніну, що є субстратом для S-аденозил-метіоніну, який надає метилові групи для метилування ДНК [84]. Для цього процесу також необхідні вітаміни B2, B6 та B12, холін та рибофлавін. Варіабельність гену метилентетрагідрофолат редуктази може призвести до

фенотипових відмінностей, зокрема, поліморфізм одного з Т алелів гену пов'язують з підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі крові [85], що в свою чергу має негативний вплив на стан ендотелію судинної стінки, гемостаз, що може здійснювати вклад в розвиток головного болю при мігрені та відгравати певну роль в патогенезі мігрені з ауурою [85]. Для продукції гомоцистеїну потрібні фолієва кислота, вітаміни В6 і В12, дефіцит яких призводить до гіпометилування ДНК, що може, в свою чергу, провокувати напади мігрені в результаті порушення взаємодії між метилентетрагідрофалат редуктазою та варіантами рецептора естрогену[86,132].

Існує багато досліджень, які оцінюють рівень вітаміну В12 у пацієнтів з мігренню[79-91]. У певних дослідженнях [90] було встановлено, що рівень вітаміну В12 у сироватці крові є нормальним, тоді як рівень метилмалонової кислоти, яка є метаболітом вітаміну В12, виявився високим у сечі . В інших дослідженнях, крім оцінки рівня вітаміну В12 у сироватці крові при мігрені з ауурою та мігрені без аури, рівні вітаміну В12 у сироватці крові оцінювали під час нападу мігрені та поза ним [82]. Є численні дослідження з використання вітаміну В12 в якості профілактичного лікування при мігрені [88-97]. Однак в літературі недостатньо висвітлено питання щодо впливу вітаміну В12 на пацієнтів з мігренню без аури [93]. Загалом, рівень вітаміну В12 був низьким в багатьох дослідженнях, що стосуються педіатричних і дорослих груп пацієнтів з мігренню [94-96].

Однак, не дивлячись на те, що в літературі містяться дані щодо зв'язку підвищеного рівня гомоцистеїну в плазмі крові зі зростанням ризику розвитку мігрені [98], існування прямого зв'язку між рівнем гомоцистеїну та мігренню є предметом подальшого вивчення [99]. Застосування епігенетичної дієти при мігрені вимагає її персоналізації з урахуванням епігенетичного профілю пацієнта, що потребує подальшого вивчення [100].

Отже, фактори навколишнього середовища, такі як дієтичні компоненти, можуть впливати на епігенетичний профіль пацієнтів з мігренню і, отже, можуть бути корисні для попередження головного болю [95-100].

В останні роки значна увага приділяється патогенетичній ролі вітаміну Д при захворюваннях нервової системи, таких як головний біль, зниження когнітивних функцій, розсіяний склероз [188-198]. Вітамін Д взаємодіє з ядерними рецепторами (VDR) та поверхневими рецепторами, відомими як білкові дисульфідні ізомери сімейства А членів 3 (PDIA3), що призводить до геномних і негеномних ефектів. Зв'язування вітаміну Д з VDR впливає на геномну транскрипцію, значна експресія VDR в нейроепітелії свідчить про те, що вітамін Д бере участь у проліферації та диференціації стовбурових клітин нейронів [150-153,189].

Вітамін Д також бере участь у метаболізмі дофаміну, впливаючи на експресію факторів специфікації дофамінергічних фенотипів, таких як Nurr1 і P57kip2 [150-152,190]. Отже, дефіцит вітаміну Д змінює дофамінову сигналізацію та пов'язані з нею процеси, такі як мотивація, винагорода, активна поведінка та моторна функція [150-153,190].

Крім того, вітамін Д модифікує нейротрансмісію серотоніну через геномну регуляцію гідроксилази 2 триптофану (TH2) - ключового ферменту у виробництві серотоніну [191]. Таким чином, вітамін Д бере участь у процесах нейропротекції та нейротрансмісії. Краще розуміння цих ефектів вітаміну Д може допомогти в розробці замісної терапії вітаміном Д при неврологічних розладах.

Відповідно до сучасних уявлень, віт Д відіграє важливу роль у патогенезі мігрені, зменшуючи нейрональне запалення. Механізми цього впливу включають зниження синтезу оксиду азоту та інтерлейкіну (IL)-6 [192]. Попри високий рівень дефіциту вітаміну Д (від 45% до 100%) серед пацієнтів з мігренню, порівняно з контрольною групою, науковці ще не

дійшли консенсусу стосовно доцільності призначення вітаміну Д для лікування мігрені [193,194].

Певні дослідження показали негативну кореляцію між рівнем вітаміну Д та частотою головного болю при мігрені. Деякі дані свідчать про позитивний ефект вживання вітаміну Д у дозах 1000–4000 МО щоденно на зниження частоти мігренозних нападів [193-195]. Наприклад, застосування вітаміну Д в дозі 2000 МО на добу при епізодичній мігрені з ауорою супроводжується зниженням сироваткового рівня CGRP в інтеріктальному періоді та помітним покращенням за шкалою MIDAS[195]. Отримані результати вказують на можливий антиноцицептивний ефект вітаміну Д у пацієнтів з мігренню [195-198].

Проте, протизапальний вплив вітаміну Д також може бути зумовлений його впливом на метаболізм оксиду азоту та глутатіону [9,10]. Зниження рівня вітаміну Д пов'язано із підвищеним рівнем NO в крові, що, в свою чергу, може стимулювати вироблення пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) та субстанції Р, сприяючи розвитку запалення в тригеміно-васкулярній системі [190-194].

Ці дані надають нові можливості для розуміння механізмів взаємодії вітаміну Д та мігрені, а також суттєві перспективи щодо розвитку ефективних стратегій профілактики та лікування цього патологічного стану.

Дослідження, проведені в різних країнах, свідчать про зв'язок між низьким рівнем вітаміну Д та підвищеною частотою і інтенсивністю мігрені. Наприклад, у дослідженні, проведеному в Ірані (2018), було виявлено, що пацієнти з мігренню мали значно нижчий рівень вітаміну Д у порівнянні з контрольною групою[196]. Аналогічні результати були отримані у дослідженнях, проведених у США (2015) та Індії (2023), де було встановлено, що дефіцит вітаміну Д асоціюється з підвищеною частотою мігрені та тяжкими клінічними проявами[197,198]. Таким чином, актуальність вивчення

клінічних характеристик пацієнтів з мігренню в залежності від рівня вітаміну D обумовлена необхідністю визначення нових підходів до профілактики та лікування цього захворювання.

В плазмі крові хворих на мігрень виявлено зниження рівня таких мікронутрієнтів: рибофлавіну, магнію і коферменту Q10 [57-59]. Останні відіграють важливу роль у виробництві енергії в мітохондріях [58].

Магній необхідний для різних фізіологічних процесів, які відіграють роль у патофізіології мігрені (звуження судин, пригнічення агрегації тромбоцитів, секреція серотоніну) [55]. Зокрема, магній є кофактором для правильного функціонування АТФ-синтази, що виробляє АТФ, фізіологічним антагоністом NMDA-каналу, який бере участь в регулюванні збудливості нейронів [55,59].

Коензим Q10 – це вітаміноподібне з'єднання, яке може синтезуватися організмом з природних амінокислот [55-58]. Вважається, що коензим Q10 корисний для профілактики мігрені через його важливу роль в процесах акумулювання енергії в мітохондріях [59]. Коензим Q10 протидіє ендотеліальній дисфункції, стимулюючи вивільнення ендотелієм оксиду азоту, має протизапальну дію [55,59]. Зокрема, призначення коензиму Q10 в комбінації з магнезією у дорослих пацієнтів з мігренню протягом 3 місяців достовірно знизило частоту нападів мігрені, позитивно позначилося на якості життя пацієнтів та сприяло зменшенню вираженості тривоги [59].

Вплив пандемії коронавірусної хвороби на пацієнтів з мігренню, досі залишається предметом дискусій. Окрім безпосередньої загрози здоров'ю пацієнтів, пандемія COVID-19 має серйозні наслідки для повсякденного життя людей через фінансову незахищеність, соціальне дистанціювання та різноманітні обмежувальні заходи [152-182].

Отже, пандемію COVID-19 можна вважати серйозним стресором, що вражає більшість населення планети та пов'язані з ним обмеження можуть

спричинити значні зміни в психологічному статусі людей [182-185], провокуючи вторинну кризу психічного здоров'я [186].

На даний момент існує кілька можливих шляхів поширення вірусу SARS-CoV-2 в організмі людини: через кровотік з подальшою дисемінацією нейронів, інфікуванням ендотеліальних клітин в межах гематоенцефалічного бар'єру, використання транссинаптичних шляхів після інфікування нервових закінчень (прямий або ретроградний шляхи) переважно в нюховій цибулині, перетинаючи гематоенцефалічний бар'єр в результаті інфікування лейкоцитів або через глімфатичну систему[185-187].

Під час пандемії COVID-19 спостерігається почастищення нападів мігрені, що може бути наслідком безпосереднього впливу на тригеміно-васкулярну систему [186]. Напади мігрені рідко виникають спонтанно без провокуючих факторів. Найпоширенішими факторами, що провокують мігрень з аурую та без аури в період пандемії, є стрес та психічне напруження [158-183].

Пандемія та подальша ситуація з карантином також спричинили зміни у звичках та способу життя, пацієнтів з мігренню, що могло негативно вплинути на частоту та тяжкість головного болю [162,163]. Зміни в соціальній поведінці та трудовій діяльності, менша доступність системи охорони здоров'я для рутинного медичного обслуговування та виражений страх перед коронавірусною хворобою спричинили важливі психосоціальні зміни та різко збільшили загострення хронічних неврологічних захворювань, в тому числі і мігрень [164-166].

Було проведено декілька досліджень, щодо впливу COVID-19 на хронічні захворювання, зокрема і на мігрень [167-172]. Дослідження, яке було проведене в Італії [182] продемонструвало, що пацієнти з мігренню відчували менший біль і зменшення числа нападів головного болю. Однак слід зазначити, що дослідження Jasem Youssef Al-Hashel та інших співавторів

продемонструвало протилежні результати [183]. Крім того, існує дефіцит літератури про вплив тривалого (рік і більше) карантину на мігрень.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Актуальність вивчення коморбідних захворювань з боку шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи у пацієнтів з мігренню підкреслюється багатьма науковцям, оскільки вона сприяє покращенню розуміння патогенезу, розробці більш точних методів діагностики та ефективних стратегій лікування цієї складної неврологічної патології.
2. З урахуванням численних побічних ефектів медикаментозних засобів, що використовуються для профілактичного лікування мігрені, спостерігається зростання інтересу до дослідження специфічних дієтичних втручань. Це може відкрити нові можливості для безпечної та ефективної профілактики.
3. Важливість дієтичного втручання полягає в тому, що воно рідко пов'язане з серйозними побічними ефектами, проте слід зазначити, що навіть проста дієта містить багато компонентів, які можуть взаємодіяти з генами і мати непередбачувані наслідки.
4. Уточнення ролі дієти та дослідження мікробіому кишківника у діагностиці та профілактиці мігрені представляє собою важливий та перспективний напрямок наукових досліджень. Зокрема, визначення індивідуальних особливостей пацієнтів та розробка персоніфікованих підходів є необхідними для ефективного впровадження дієтичних стратегій у профілактиці мігрені.
5. Здійснення подальших досліджень з епігенетичної ролі певних нутрієнтів у дієтичних стратегіях для мігрені є актуальним завданням, оскільки дієта містить складні компоненти, які можуть взаємодіяти з генами та впливати на характер хвороби.
6. З урахуванням невизначеності масштабів впливу COVID-19 на пацієнтів з мігренню, важливо провести подальші дослідження для

зрозуміння довготривалих наслідків та розробки ефективних стратегій профілактичного лікування.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 1:

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

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>

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріал дослідження

У даному науковому дослідженні було залучено 112 пацієнтів із діагнозом мігрень, які входили до основної групи та 35 здорових добровольців, в якості контрольної групи. Середній вік пацієнтів основної групи склав $38,6 \pm 8$ років, мінімальний вік – 18 років, максимальний – 50 років. Серед пацієнтів було n=15 чоловіків (13,39%) та n=97 жінки (86,61%). (Таб.2.1)

Всі учасники дослідження проходили амбулаторне обстеження в КНП "Консультативно-діагностичний центр" Святошинського району м. Київ протягом 2020–2022 років. Процес дослідження здійснювався з суворим дотриманням біоетичних стандартів, визначених Гельсінською декларацією, а також іншими міжнародними документами, зокрема, рішеннями Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації та Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.).

Дослідження відповідає вимогам відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та нормам, визначеним у Наказі МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження отримало позитивне етичне схвалення від експертної комісії з питань біоетики Київського медичного університету №10 від 18.12.2020. Згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників в письмовій формі перед початком обстеження. Процес обстеження ініціювався клініко-неврологічним

оглядом, під час якого проводився відбір пацієнтів для включення в основну групу відповідно до критеріїв включення та виключення. Кожен учасник дослідження перед початком обстеження надав письмову інформовану добровільну згоду на участь в дослідженні, діагностику, лікування та обробку своїх персональних даних.

Діагноз мігрені у пацієнтів встановлювався відповідно до критеріїв, визначених Міжнародним товариством з головного болю (International Headache Society) [1]. Для підтвердження діагнозу були враховані наступні основні ознаки:

- **Частота та тривалість епізодів:** пацієнти повинні мати принаймні п'ять епізодів головного болю, які відповідають наступним критеріям.
- **Тривалість нападів:** кожен напад головного болю триває від 4 до 72 годин, за умови відсутності лікування або неефективності застосовуваних терапевтичних заходів.
- **Характер головного болю:** головний біль повинен мати мінімум дві з наступних характеристик:
 - Одностороння локалізація.
 - Пульсуючий характер.
 - Інтенсивність болю середньої або сильної вираженості.
- **Вплив фізичної активності:** головний біль погіршується при звичайних фізичних навантаженнях, таких як ходьба або підйом по сходах, що змушує пацієнта припинити ці дії.
- **Супутні симптоми:** головний біль має супроводжуватися хоча б одним із наступних симптомів:
 - Нудота і/або блювання.
 - Фотофобія або фонофобія.

- **Виключення інших причин:** головний біль не повинен бути викликаний іншими захворюваннями чи станами.

Пацієнти, у яких напад головного болю трапляється не менше 15 разів на місяць протягом тривалого періоду понад три місяці, при умові відсутності зловживання лікарськими засобами, класифікуються як пацієнти з хронічною мігренню.

Важливим аспектом проведеного дослідження було дотримання рекомендацій щодо стабільності лікування, зокрема утримання від змін у дозуванні профілактичних препаратів на всіх етапах спостереження.

Критерії включення учасників до дослідження:

- **Вікові обмеження:** учасниками могли бути особи віком від 18 до 55 років.
- **Підтверджений діагноз мігрені.**
- **Для жінок фертильного віку:** відсутність вагітності на момент участі в дослідженні.
- **Інформована згода:** усі учасники надавали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- **Тяжка соматична патологія:** особи, які мають важкі супутні захворювання, не допускались до участі в дослідженні.
- **Зловживання медикаментами:** пацієнти з історією зловживання ліками, а також з абuzесним головним болем, були виключені.
- **Вікові обмеження:** учасники дослідження мали відповідати віковому діапазону від 18 до 55 років.

Контрольна когорта дослідження складалася з 35 учасників, з яких 20% (n=7) становили чоловіки, а 80% (n=28) — жінки. Середній вік учасників контрольної групи становив $34,5 \pm 4$ роки, при мінімальному віці 18 років та максимальному — 50 років (Табл. 2.1).

Для включення в дослідження учасники контрольної групи повинні були відповідати наступним критеріям:

- **Головний біль:** учасники не повинні були мати більше одного епізоду головного болю протягом останнього року.
- **Вікові обмеження:** учасники мали бути віком від 18 до 55 років.
- **Стан шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи:** особи з наявністю скарг або захворювань цих систем не могли бути включені до контрольної групи.
- **Відсутність медичної допомоги:** учасники не повинні були звертатися за медичною допомогою з приводу головного болю протягом попереднього року.

Вищевказані критерії забезпечували строгий відбір учасників контрольної групи, що сприяло отриманню об'єктивних та науково обґрунтованих результатів дослідження, враховуючи їх загальний стан здоров'я та відсутність потенційних факторів, які могли б вплинути на достовірність отриманих даних.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених за віком та статтю

Група	Середній вік	Кількість досліджува- них	Кількість чоловіків		Кількість жінок	
			n	%	n	%
Основна група	38,6 ± 8	112	15	13,39	97	86,61
Контрольна група	34,5 ± 4	35	7	20,00	28	80,00

З метою вивчення клінічних особливостей пацієнтів з мігренню, враховуючи наявність коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, учасники дослідження були розподілені на дві основні клінічні підгрупи. Підгрупа А включала пацієнтів із хронічною та епізодичною формою мігрені, у яких спостерігалися супутні захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (n=86; 77 жінок і 9 чоловіків). Підгрупа Б включала пацієнтів із такими ж формами мігрені, але без супутніх патологій (n=26; 20 жінок і 6 чоловіків).

Для вивчення впливу елімінаційної дієти пацієнти були поділені на дві групи: підгрупа А включала хворих, які дотримувались елімінаційної дієти протягом 3 тижнів (n=86; 77 жінок і 9 чоловіків), а підгрупа Б — пацієнтів, які не дотримувались дієт (n=26; 20 жінок і 6 чоловіків). Розподіл здійснювався за наявністю патологій з боку шлунково-кишкового тракту. До підгрупи А увійшли пацієнти з *Helicobacter pylori* (43%), синдромом подразненого кишківника (35%), гепатобіліарними порушеннями (13%) та іншими функціональними розладами шлунково-кишкового тракту (9%).

Елімінаційна дієта ґрунтувалася на усуненні харчових тригерів протягом трьох тижнів. Дієту складали відповідно до результатів щоденнику харчування та виявлених тригерів. Пацієнтам заборонено було вживати будь-який харчовий тригер відповідно до їх щоденника на період даного дослідження.

Для з'ясування впливу епігенетичних харчових чинників на пацієнтів з міґренню учасників було поділено на дві групи в залежності від їх харчових звичок. Підгрупа I включала пацієнтів, які дотримувалися епігенетичної дієти з додаванням 5 мг фолієвої кислоти (n=73). Підгрупа II включала пацієнтів, які дотримувалися епігенетичної дієти без додаткового збагачення фолієвої кислоти. Розподіл на підгрупи проводився відповідно до рівня фолієвої кислоти в крові (референтні значення 4,6-18,7 нг/мл). У підгрупу I потрапили пацієнти з низьким рівнем фолієвої кислоти, у підгрупу II — з нормальним рівнем.

Для визначення впливу вітаміну Д на міґрень пацієнтів було поділено на дві підгрупи в залежності від рівня вітаміну Д в крові. Підгрупа III включала пацієнтів із низьким рівнем вітаміну Д (менше 30,0 нг/мл) — 83 пацієнти (74 жінки та 9 чоловіків). Підгрупа IV складалася з пацієнтів з нормальним рівнем вітаміну Д (30,0-50,0 нг/мл) — 29 пацієнтів (23 жінки та 6 чоловіків).

Для вивчення впливу пандемії COVID-19 на пацієнтів з міґренню було сформовано дві клінічні підгрупи: V (n=89)—хворі на хронічну та епізодичну форму міґрені, які перенесли COVID-19 з позитивним ПЛР тестом в анамнезі, VI (n=23) — хворі на хронічну та епізодичну форму міґрені, які не мали в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби. У підгрупі V визначали частоту, характер головного болю, оцінювали інтенсивності міґренозного болю, психоемоційний статус, якість життя та кількість вживання

антимігренозних препаратів до та після перенесеної коронавірусної хвороби. Щодо підгрупи VI- були визначені такі ж показники, як і в підгрупі V, але враховуючи стан до та після введення повного локдауну в Україні.

Для дослідження якості життя та ступеня соціально-побутової дезадаптації, використовували шкалу MIDAS. Через ситуацію з COVID-19 до першого пункту оцінки пропущених робочих/навчальних днів додано додаткову інструкцію: *« Якщо ви вдома в період пандемії Covid-19, скільки днів ви пропускали роботу чи школу через головний біль у минулому 3 місяці?»*. Аналогічно п'ятий пункт (пропущені дні в сім'ї, соціальній діяльності та дозвіллі) було завершено таким реченням: *« Якщо ви вдома через пандемію, врахуйте також соціальну діяльність чи дозвілля онлайн »*.

Усі учасники експерименту активно вели щоденники, в яких детально фіксували не лише епізоди та інтенсивність головного болю, а й свої харчові звички. Це дозволяло отримати точні дані щодо взаємозв'язку між харчуванням та частотою, тривалістю і ступенем болю, що сприяло більш глибокому розумінню індивідуальних факторів, які можуть впливати на перебіг мігрені.

Оцінка ефективності проведених терапевтичних заходів здійснювалась через регулярні індивідуальні консультації з учасниками, де аналізувались їх щоденники головного болю та харчування. Це давало можливість зафіксувати зміни у стані пацієнтів, які могли бути результатом застосованих методик. Після впровадження профілактичних заходів проводилися додаткові клініко-неврологічні та нейропсихологічні дослідження, що дозволило оцінити їх вплив на функціональний стан пацієнтів, їх здатність до адаптації та зниження частоти або інтенсивності мігренозного болю.

Завдяки такому комплексному підходу вдалося отримати об'єктивні дані про ефективність терапевтичних методів і більш точно визначити, які з них дають найкращі результати в конкретних клінічних ситуаціях.

Методи дослідження

Клінічні методи дослідження

Скарги

Аналіз скарг пацієнтів здійснювався з метою визначення основних характеристик головного болю, таких як локалізація, інтенсивність, тривалість, а також наявність супутніх симптомів. Оцінювалися фактори, які могли впливати на прояви мігрені, зокрема тригери, що їх супроводжують, а також їх зв'язок з зовнішніми умовами та внутрішніми факторами.

Анамнез хвороби

При зборі анамнезу приділялася особлива увага попередньому лікуванню мігрені. Оцінювалися застосовані терапевтичні методи, включаючи медикаментозне лікування, його дозування та ефективність. Крім того, збиралася інформація про застосування додаткових лікарських засобів, таких як знеболювальні, протизапальні, протизаплідні препарати та вітамінні добавки, що могли впливати на перебіг захворювання.

Харчування

Для оцінки впливу харчових звичок на розвиток та інтенсивність мігрені пацієнти вели детальні щоденники харчування. Це дозволяло не лише кількісно, а й якісно оцінити харчові звички, зокрема частоту прийому їжі, наявність дієтичних тригерів та їх вплив на головний біль.

- **Деталізація прийому їжі:** Всі прийоми їжі реєструвались за часом та типом продуктів, зокрема овочі, фрукти, м'ясо, риба, а також споживання фаст-фуду, цукру та алкоголю.
- **Дієтичні звички:** Збиралася інформація щодо уникання чи, навпаки, вживання потенційних тригерів, зокрема продуктів, які можуть провокувати мігрень, що дозволяло визначити можливі зв'язки між харчуванням і клінічними проявами захворювання.

Дослідження неврологічного статусу

Проводився загальний клінічний огляд, який включав неврологічне обстеження, що дозволяло виявити будь-які відхилення в неврологічному стані пацієнтів, що могли бути пов'язані з мігренню або іншими неврологічними порушеннями.

Консультація суміжних спеціалістів

Кожен пацієнт проходив консультацію лікаря терапевта для оцінки можливих коморбідних захворювань, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

- Лікар ретельно вивчав історію хвороби, звертаючи увагу на наявність хронічних захворювань, які можуть бути пов'язані з функціональними порушеннями цих систем.
- Проводилося детальне опитування щодо функціонування шлунково-кишкового тракту, зокрема наявності болів у животі, порушень стільця, можливих виразок або гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.
- Аналізувалися ризикові фактори, як-от харчові звички, вживання алкоголю чи куріння, що могли впливати на здоров'я шлунково-кишкового тракту та, потенційно, на розвиток мігрені.

- Залежно від результатів консультації лікар міг рекомендувати додаткові обстеження для уточнення стану шлунково-кишкової та гепатобіліарної системи.

Консультація терапевта була важливою складовою частиною загального підходу до лікування мігрені, оскільки дозволяла врахувати супутні захворювання, які могли мати значення для розробки індивідуального плану профілактики.

Нейропсихологічні методи

Для диференціації мігрені від інших видів головного болю було застосовано скринінг-тест ID Migraine, який включає три запитання, з яких на два позитивні відповіді з трьох можна поставити діагноз мігрені з точністю до 93% [4]. Цей тест дозволяє виявити характерні ознаки мігрені, що дає змогу уточнити діагноз на ранніх етапах дослідження.

Оцінка інтенсивності головного болю здійснювалася за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) [5]. Пацієнти визначали рівень болю за шкалою від 0 до 10, де 0 позначало відсутність болю, а 10 — максимально можливий біль. Рівні ефективності знеболення визначалися відповідно до наступних критеріїв:

- 1–2 бали — мінімальний біль,
- 3–4 бали — помірний біль,
- 5–6 балів — сильний біль,
- 7–8 балів — дуже сильний біль,
- 9–10 балів — максимальний біль.

Для більш детальної оцінки якості болю використовувався опитувальник Мак-Гілла для оцінки болю [73], що включав 78 прикметників (дискрипторів),

розподілених на три категорії: сенсорну характеристику болю, психоемоційний аспект болю та вербальну шкалу, яка визначала характер болю. Пацієнти обирали відповідні слова з 20 підкласів, що відповідали їх відчуттям.

Оцінка депресивних симптомів проводилася за допомогою опитувальника депресії Бека (BDI), який складається з 21 пункту, що охоплюють основні симптоми депресії згідно з діагностичними критеріями [2]. Оцінка кожної відповіді здійснювалася від 0 до 3 балів:

- 0–9 балів — відсутність депресії,
- 10–18 балів — легка депресія,
- 19–29 балів — помірна депресія,
- 30–63 бали — важка депресія.

Для визначення ступеня тривоги застосовувалася шкала оцінки тривоги Гамільтона (HAM-A) [3], яка містить 14 пунктів. Кожен симптом оцінювався за шкалою від 0 (відсутній) до 4 (важкий), з загальним діапазоном балів від 0 до 56. Враховувались як психічна тривога (психічне збудження), так і соматична тривога (фізичні симптоми, пов'язані з тривогою). Ступінь тривоги визначався таким чином:

- 0–13 балів — відсутність тривоги,
- 14–17 балів — легкий ступінь,
- 18–24 бали — помірний ступінь,
- 25 і більше — сильна тривога.

Для оцінки якості життя та соціально-побутової дезадаптації використовувалася шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) [6], що дозволяла визначити рівень дезадаптації пацієнта за кількістю днів, коли головний біль порушував його звичайну діяльність:

- I ступінь — 0–5 днів,
- II ступінь — 6–10 днів,
- III ступінь — 11–20 днів,
- IV ступінь — ≥ 21 день.

Всі шкали використовувалися на початку та в кінці дослідження для комплексної оцінки психологічного стану пацієнтів, що дозволило оцінити зміни у психоемоційному фоні та соціальній адаптації після проведеної терапії.

Лабораторні дослідження

Визначення вмісту серотоніну здійснювалося за допомогою високошвидкісної рідинної хроматографія (High-performance liquid chromatography). Даний метод має такі переваги, як висока селективність, відтворюваність і низькі межі виявлення. Референтні показники складають 80,0-400,0 мкг/л.

Для проведення лабораторного аналізу вмісту фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові, використовувався імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією. Гомоцистеїн також був визначений із застосуванням даного методу, з допустимими референтними значеннями до 15 мкмоль/л.

Для визначення вмісту вітаміну Д (25-гідроксивітамін Д, 25-(ОН)D), використовувався імуноферментний аналіз, при цьому оптимальні референтні значення складають 30,0-50,0 нг/мл.

Усі лабораторні обстеження здійснювались в ранкові години на голодний шлунок.

Отримані результати лабораторних аналізів надали можливість детально вивчити стан фолієвої кислоти, гомоцистеїну та вітаміну Д та

серотоніну у крові учасників дослідження, що є ключовим елементом для об'єктивного аналізу їхнього фізіологічного стану та можливих взаємозв'язків з мігреновими проявами.

Для проведення дослідження мікробіому кишківника використовувався метод хромато-масс-спектрометрії, що дозволяє провести детальний аналіз якісного та кількісного складу резидентних та транзиторних мікроорганізмів, а також мікроскопічних грибів та визначити маркерне (хімічне) навантаження вірусів у травному тракті. Біологічним матеріалом для проведення дослідження слугував зразок калу.

Метод хромато-масс-спектрометрії забезпечує високу роздільну здатність та чутливість у визначенні складу мікробіому кишківника. Процедура включала аналіз біоматеріалу для ідентифікації основних мікроорганізмів, які населяють кишківника, а також оцінку наявності та концентрації мікроскопічних грибів та вірусів. Такий підхід дозволяє отримати повний образ флори кишківника, що є важливим для вивчення його впливу на фізіологічні процеси та потенційні зв'язки з мігреною.

Статистичний аналіз

Для статистичної обробки отриманих результатів було використано програмне забезпечення Microsoft® Excel 2021. Обробка даних здійснювалась за допомогою програми GraphPad Prism, версії 9.3.0. Достовірність відмінностей між середніми значеннями двох вибірок визначалась за допомогою t-критерію Стьюдента. Оцінка статистичної значимості результатів проводилась на рівні 95% ($p < 0,05$). Для визначення сили зв'язку між змінними двох вибірок використовували коефіцієнти кореляції (r).

Для перевірки взаємозв'язків між відносними величинами, що мають певну залежність, застосовувався критерій хі-квадрат (χ^2), який дозволяє оцінити наявність зв'язку між явищами без визначення його величини.

Усі отримані дані були інтегровані в спеціально розроблену комп'ютерну базу даних, створену в програмі Excel, що сприяло їх подальшій систематизації та обробці для детального аналізу результатів дослідження.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА РІВНЯ СЕРОТОНІНУ У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ В ЗАЛАЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

З метою детального вивчення клінічних та біохімічних особливостей у пацієнтів із мігренню, було проведено розділення учасників на дві підгрупи залежно від наявності коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи. Такий підхід дозволив провести більш глибокий аналіз впливу супутніх патологій на клінічну картину та біохімічні показники.

Підгрупа А (n=86): група включала пацієнтів із хронічною та епізодичною мігренню, у яких виявлені коморбідні захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

- 43% пацієнтів мали діагноз *Helicobacter pylori*.
- 35% пацієнтів мали синдром подразненого кишківника.
- 13% пацієнтів страждали від гепатобіліарних розладів.
- 9% пацієнтів мали інші функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, такі як діарея, запори, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба тощо.

Вищеподані дані свідчать про широкий спектр патологій, які можуть впливати на перебіг мігрені, посилюючи її симптоми і ускладнюючи діагностику та лікування.

Підгрупа Б (n=26): у групі знаходились пацієнти без коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи. Вони мали хронічну та епізодичну форми мігрень, але без додаткових патологій, що дозволяє аналізувати чисто вплив мігрень без врахування супутніх захворювань.

Порівняльна характеристика хворих на мігрень в залежності від наявності коморбідних захворювань (Таб. 3.1), надає можливість оцінити, як коморбідні стани впливають на перебіг мігрень, включаючи зміни в біохімічних показниках і клінічних симптомах, що є важливим аспектом для подальшого розроблення індивідуалізованих підходів до лікування та профілактики мігрень.

Таблиця 3.1

**Характеристика пацієнтів з мігренню в залежності від наявності
коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та
гепатобіліарної системи**

	Підгрупа А (n=86)	Підгрупа Б (n=26)	p
Середній рівень серотоніну в сироватці крові (мкг/л)	245,3 ± 72,6	219,4 ± 32,7	0,08
Хронічна мігрень(n)	45 (52,3%)	5(19,2%)	0,06
Епізодична мігрень(n)	41 (47,7%)	21(80,8%)	0,09
Мігрень з аурою (n)	27 (31,3%)	2 (7,6%)	0,07
Мігрень без аури (n)	59 (68,7%)	24 (92,4%)	0,41

Шкала ВАШ, (бал)	7,1 $\pm$ 3,5	5,3 $\pm$ 2,6	0,047*
Шкала тривоги Гамільтона, (бал)	16,7 $\pm$ 2,1	9,1 $\pm$ 3,7	0,073
Шкали депресії Бека, (бал)	13,4 $\pm$ 2,9	8,5 $\pm$ 4,3	0,051
Частота нападів за останні 3міс (дні)	8,1 $\pm$ 2,1	6,9 $\pm$ 4,8	0,073
Шкала MIDAS, (бал)	14,1 $\pm$ 3,6	8,5 $\pm$ 5,2	0,040*

* p <0,05

У дослідженні клінічних особливостей мігрені та біохімічних параметрів пацієнтів з урахуванням наявності коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи значну увагу було приділено аналізу рівня серотоніну в сироватці крові. Це нейромедіатор є важливим компонентом патогенезу мігрені, оскільки серотонін регулює судинний тонус, що безпосередньо впливає на розвиток мігренозних нападів [28].

Серотонін, що в основному виробляється клітинами ентерохромафінного типу, які розташовані в епітелії кишкового тракту, є важливим регулятором функцій шлунково-кишкового тракту [29]. Він не тільки сприяє підтриманню нормального функціонування кишківника, але й відіграє роль у переробці болю та дискомфорту, що можуть виникати в шлунково-кишковій зоні. Зміни рівня серотоніну можуть призвести до підвищення чутливості до болю, що зумовлює посилення симптомів, характерних для захворювань цієї системи[29].

Середній рівень серотоніну в сироватці крові у пацієнтів підгрупи А становив $245,3 \pm 72,6$ мкг/л, тоді як у підгрупі Б цей показник був на рівні $219,4 \pm 32,7$ мкг/л ($p=0,08$). Хоча отримані дані не продемонстрували статистично значущої різниці, спостережуваний тренд може вказувати на потенційні взаємозв'язки між рівнем серотоніну та наявністю коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту.

У дослідженні також не було виявлено статистично значущих відмінностей між формою та типом головного болю при мігрені в обох підгрупах ($p > 0,05$). Однак, за результатами психометричних шкал, пацієнти з мігренню та коморбідними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (підгрупа А) мали вищі показники за шкалою ВАШ ($p=0,047$) і за шкалою MIDAS ($p=0,040$) порівняно з пацієнтами без таких захворювань. Ці результати свідчать про значний вплив коморбідних захворювань на повсякденну активність і якість життя пацієнтів, що підкреслює необхідність комплексного підходу до лікування мігрені у таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Рівень серотоніну та коморбідність шлунково-кишкових захворювань

Вивчення рівня серотоніну в сироватці крові пацієнтів із мігренню вказує на можливий тренд в зв'язку між цим біохімічним месенджером та наявністю коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту. Середній рівень серотоніну у пацієнтів з коморбідними захворюваннями ($245,3 \pm 72,6$) та з групою без таких захворювань ($219,4 \pm 32,7$) знаходився у межах норми.

Психічний дискомфорт та частота нападів мігрені

Пацієнти з мігренню та коморбідними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи мають поглиблення психічного дискомфорту, яке проявляється у вищих балах за психометричними шкалами болю ($7,1 + 3,5$), тривоги ($16,7 + 2,1$) та депресії ($13,4 + 2,9$), що потенційно підтверджує важливість врахування психічного стану при лікуванні пацієнтів із мігренню та коморбідністю шлунково-кишкових та гепатобіліарних захворювань. Також, визначена різниця у частоті нападів мігрені, що свідчить про можливий вплив коморбідних захворювань на щоденність та якість життя пацієнтів із мігренню ($p=0,040$).

Результати отриманих даних можуть стати основою для подальших клінічних досліджень та допомогти в удосконаленні підходів до лікування пацієнтів із мігренню та коморбідними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, сприяючи покращенню якості їхнього життя.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 3:

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>

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ЕЛІМІНАЦІЙНОЇ ДІЄТИ НА ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕНЮ

Для дослідження ефективності елімінаційної дієти в пацієнтів з мігренню та з'ясування впливу цього методу лікування були сформовані дві підгрупи обстежених. Кожна підгрупа включала пацієнтів як з хронічною, так і з епізодичною формою мігрені. Підгрупа А складалася з 86 осіб, з яких 77 були жінками і 9 чоловіками, і ці пацієнти дотримувались елімінаційної дієти протягом трьох тижнів. Підгрупа Б включала 26 пацієнтів, серед яких 20 жінок та 6 чоловіків, які не дотримувались жодної дієти. Розподіл учасників на підгрупи здійснювався відповідно до наявних патологій шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

Пацієнти підгрупи А були діагностовані з різними розладами, зокрема *Helicobacter pylori* у 43%, синдромом подразненого кишечника у 35%, гепатобіліарними порушеннями у 13%, а також іншими функціональними розладами шлунково-кишкового тракту у 9%. Пацієнти підгрупи Б не мали захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

Елімінаційна дієта полягала в усуненні харчових тригерів протягом трьох тижнів. Харчові тригери для пацієнтів з мігренню – це конкретні продукти чи інгредієнти, споживання яких може спровокувати напад мігрені або погіршити її перебіг [118]. Ці тригери можуть змінюватися залежно від індивідуальних характеристик, таких як генетичні фактори, стан здоров'я та інші умови.

Ідея застосування елімінаційної дієти полягає в тому, що певні продукти чи напої можуть впливати на судини, нервову систему або інші

фізіологічні процеси, що призводять до головного болю чи мігрені. Пацієнти, особливо ті, що мають схильність до мігрені, можуть мати підвищену чутливість до певних харчових складових. Тому дієта для кожного учасника була індивідуально підібрана на основі даних щоденників харчування та ідентифікованих харчових тригерів.

Усі продукти, що могли викликати мігренозні реакції, були заборонені під час дослідження. Цей підхід до формування підгруп та застосування елімінаційної дієти дає можливість краще зрозуміти, як харчові тригери впливають на розвиток мігрені, з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

В процесі аналізу даних, спрямованого на дослідження харчових звичок пацієнтів, виявлено ряд статистично значущих відмінностей між підгрупами. У пацієнтів з мігренню без супутніх порушень шлунково-кишкового тракту було зафіксовано достовірно вищу частоту вживання корисних харчових продуктів, зокрема свіжих овочів ($\chi^2=9,05$, $p=0,001$) та зелені ($\chi^2=7,27$, $p=0,007$) — від 3 до 5 і більше порцій на тиждень; цільнозернових продуктів ($\chi^2=5,85$, $p=0,015$) — 3–5 порцій на тиждень; жирної риби ($\chi^2=4,58$, $p=0,032$) — 2–3 рази на тиждень. Це значно перевищувало показники в групі А, до якої входили пацієнти з мігренню, які мали в анамнезі коморбідні захворювання шлунково-кишкового тракту. У цих пацієнтів частота вживання вищезазначених продуктів була значно нижчою: свіжі овочі та зелень — не частіше ніж 1 раз на тиждень, цільнозернові продукти — в середньому 1 раз на тиждень або рідше, а жирна риба (переважно смажена) — лише 1 раз на місяць. Вищезазначені дані вказують про більш збалансований раціон в підгрупі Б, який включає більше корисних продуктів. Подібна відмінність у харчовому профілі може пояснюватися як харчовими звичками, так і функціональними обмеженнями пацієнтів групи А, що призводить до

обмеженого споживання саме тих продуктів, які мають протизапальну дію, регулюють судинний тонус та знижують нейрозапалення — ключові механізми в патогенезі мігрені. Зокрема, омега-3 жирні кислоти, що містяться в жирній рибі, та антиоксиданти (вітаміни А, С, Е) з овочів і фруктів здатні зменшувати нейрозапалення, таким чином зменшуючи частоту та інтенсивність нападів мігрені. Цільнозернові продукти стабілізують рівень глюкози у крові — різкі коливання є потенційним тригером мігрені, а також багаті на магній та вітаміни групи В. Відповідно, зменшення споживання цих продуктів у пацієнтів з коморбідною шлунково-кишковою патологією може сприяти загостренню клінічної картини мігрені.

Таким чином, дієтичні особливості пацієнтів з мігренню та супутніми розладами ШКТ суттєво відрізняються від таких у пацієнтів без шлунково-кишкових порушень. Обмеження в харчуванні можуть чинити додатковий негативний вплив на перебіг мігрені, що вимагає мультидисциплінарного підходу до корекції харчування з урахуванням особливостей супутньої патології.

Окрім того, пацієнти підгрупи А частіше відзначали напади голоду після мігренових атак порівняно з пацієнтами з підгрупи Б ($\chi^2=5,70$, $p=0,016$), що може вказувати на взаємозв'язок між харчовими тригерами і регуляцією апетиту.

Не виявлено статистично значущих відмінностей у частоті вживання фруктів, фаст-фуду, цукру, йодованої солі, молочних, м'ясних продуктів, каш, кави та алкоголю між підгрупами ($\chi^2=0,35$, $p=0,55$; $\chi^2=1,42$, $p=0,23$; $\chi^2=0,67$, $p=0,41$; $\chi^2=0,34$, $p=0,55$; $\chi^2=1,77$, $p=0,18$; $\chi^2=0,21$, $p=0,24$; $\chi^2=2,02$, $p=0,15$; $\chi^2=1,11$, $p=0,29$; $\chi^2=0,03$, $p=0,084$ відповідно). Можна сказати, що деякі продукти не мають істотного впливу на частоту мігренових нападів.

Аналіз показав, що пацієнти, які не дотримуються належних принципів харчування, мають вищий ризик розвитку коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобілярної системи ($\chi^2=7,41$, $p=0,006$), що підтверджує важливість правильного харчування для підтримки здоров'я та зменшення ризику цих захворювань.

Згідно з аналізом щоденників харчування, найбільш значущими тригерами мігрені в обох підгрупах були голод та пропуск їжі, особливо в підгрупі пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту ($p=0.033$). Це підкреслює важливість регулярного харчування для запобігання мігрені.

Крім того, шоколад, який часто згадується як тригер мігрені, був виявлений як фактор, що може спричиняти головний біль в обох підгрупах (підгрупа А - $p=0.028$, підгрупа Б - $p=0.037$), що пов'язано з вмістом теоброміну та фенілетиламіну, які можуть впливати на судини та нервову систему [125].

Алкоголь, зокрема червоне вино, також був виявлений як тригер для мігрені в обох підгрупах, з особливими статистичними значеннями для пацієнтів із патологіями шлунково-кишкового тракту ($p=0.005$) і без патологій ($p=0.029$). Алкоголь здатен розширювати судини, що може сприяти розвитку мігрені [128].

Цитрусові, що містять велику кількість біогенних амінів [138], також були визначені як тригери мігрені, особливо в підгрупі з патологіями шлунково-кишкового тракту ($p=0.041$), а у підгрупі без патологій – з менш значущим результатом ($p=0.052$).

Вживання жирної та смаженої їжі також було пов'язано з виникненням мігрені (підгрупа А - $p=0.008$, підгрупа Б - $p=0.014$).

Що стосується менш частих тригерів, таких як кава, кофеїн та молочні продукти, то їх рідше зазначали як тригери мігрені (підгрупа А - $p=0.067$ для кави, $p=0.040$ для молочних продуктів; підгрупа Б - $p=0.053$ для молочних продуктів, $p=0.072$ для кави), хоча ці продукти все ж можуть сприяти розвитку головного болю в окремих випадках.

Результати аналізу показників інтенсивності головного болю, якості життя, рівня тривоги та депресії, а також частоти нападів мігрені виявили статистично значущі відмінності між двома підгрупами пацієнтів до впровадження елімінаційної дієти ($p < 0,05$). Пацієнти підгрупи А, які мали коморбідні захворювання, показали гірші результати щодо інтенсивності головного болю та якості життя порівняно з пацієнтами підгрупи Б до початку дослідження, що свідчить про важливість впливу супутніх захворювань на тяжкість симптомів мігрені.

Дані результати також підкреслюють потенційну користь елімінаційної дієти для пацієнтів з мігренню, які страждають від захворювань шлунково-кишкового тракту. Елімінаційна дієта може допомогти зменшити інтенсивність головного болю, покращити якість життя і знизити рівень тривоги та депресії серед таких пацієнтів (Таб.4.2). Враховуючи наявні результати, можна припустити, що дієтичний підхід, який включає індивідуальні харчові тригери, може бути ефективним доповненням до загальної стратегії лікування мігрені.

Таблиця 4.1

Клінічні характеристики груп пацієнтів на початку дослідження

	Підгрупа А (n=86)	Підгрупа В (n=26)	p
Шкала ВАШ	7,1±3,5	5,3±2,6	0,047*
Шкала тривоги Гамільтона	16,7±2,1	9,1±3,7	0,073
Шкали депресії Бека	13,4±2,9	8,5±4,3	0,051
Частота нападів головного болю за останні місяць	8,1±2,1	6,9±4,8	0,073
Шкала MIDAS	14,1±3,6	8,5±5,2	0,040*

* p < 0,05

У підгрупі А, де пацієнти дотримувались елімінаційної дієти, спостерігалось зниження інтенсивності головного болю за шкалою ВАШ (p = 0,03), що свідчить про позитивний вплив обмеження харчових тригерів на тяжкість симптомів мігрені. Крім того, у цій групі було зафіксовано достовірне зменшення частоти нападів головного болю (p = 0,003), що підкреслює потенційну ефективність елімінаційної дієти у зменшенні кількості мігренозних нападів. Однак не було виявлено значущих змін щодо показників тривоги, депресії та соціально-побутової адаптації (p > 0,05).

Зазначені дані, можуть свідчити, що елімінаційна дієта має більш виражений вплив на фізичні симптоми мігрені, зокрема на інтенсивність та

частоту головного болю, тоді як на психоемоційний стан пацієнтів вона впливає в меншій мірі.

У підгрупі Б, де пацієнти не мали супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи і не дотримувались елімінаційної дієти, не було зафіксовано значних змін у частоті та інтенсивності головного болю ($p > 0,05$).

Отже, результати дослідження підтверджують важливість елімінаційної дієти в управлінні мігренню, особливо у пацієнтів з супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, у яких активне виведення харчових тригерів може значно зменшити частоту та інтенсивність мігренозних нападів.

Таблиця 4.2

**Клінічна характеристика підгрупи А до та після застосування
елімінаційної дієти**

	Група А (n=86) На початку дослідження	Група А(n=86) Після дослідження	p
Шкала ВАШ	7,1± 3,5	4,9± 4,01	0,03*
Шкала тривоги Гамільтона	16,2±2,1	12,5±4,2	0,06
Шкали депресії Бека	13,7±2,9	11,2±3,9	0,06
Частота нападів за останній місяць	8,1±2,07	3,7±5,5	0,003*
Шкала MIDAS	14,1±3,6	10,2±3,1	0,05

* p < 0,05

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

Ефективність елімінаційної дієти

У групі пацієнтів, які дотримувалися елімінаційної дієти, спостерігалось суттєве зменшення як частоти ($p=0,003$), так і інтенсивності головного болю ($p=0,03$), що підкреслює потенційну успішність елімінаційного підходу в управлінні мігренозного головного болю.

Специфічні харчові тригери

Вживання свіжих овочів ($\chi^2=9,05$, $p=0,001$), риби ($\chi^2=4,58$, $p=0,032$), цільнозернового хлібу ($\chi^2=5,85$, $p=0,015$) та зелені ($\chi^2=7,27$, $p=0,007$) частіше фіксувалося серед пацієнтів з мігренню, які не мали супутніх патологій шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (підгрупа Б). Пацієнти обох груп відзначали появу головного болю після вживання шоколаду (підгрупа А - $p=0.028$, підгрупа Б - $p=0.037$) та цитрусових ($p=0.041$), а також після споживання жирної та смаженої їжі (підгрупа А - $p=0.008$, підгрупа Б - $p=0.014$).

Алкоголь та інші фактори

Алкогольні напої, особливо червоне вино, були визначені як потенційні тригери мігрені в обох підгрупах, що пов'язано з вмістом специфічних речовин, які сприяють розвитку головного болю (підгрупа А - $p=0.005$, підгрупа Б - $p=0.029$). Це свідчить про важливість урахування специфіки алкогольних напоїв при розробці плану харчування для пацієнтів з мігренню.

Голод та пропуск їжі:

Виявлено, що голод та неправильний режим харчування є суттєвими тригерами мігрені ($\chi^2=5,70$, $p=0,016$). Регулярне та збалансоване харчування може бути ключовим елементом у запобіганні мігренозних нападів.

Важливість індивідуального підходу

Результати дослідження підкреслюють важливість індивідуального підходу до розробки стратегій елімінації харчових тригерів. Пацієнти пігрупи А мали вищий бал за шкалою ВАШ ($p=0,03$) та частоту ($p=0,003$) порівняно з підгрупою Б, що потенційно вказує на більшу схильність до мігрені та її вплив на якість життя. Ця інформація може бути корисною для індивідуалізації рекомендацій з харчування та дієтичного втручання.

Загалом, елімінаційна дієта є потужним інструментом у керуванні симптомами мігрені, даючи пацієнтам можливість змінити своє харчування, що потенційно призводить до покращення якості життя та зниження інтенсивності головного болю.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 4:

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>

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

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОМУ КИШКІВНИКА У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ

Для забезпечення достовірності та об'єктивності отриманих результатів, при формуванні груп пацієнтів було застосовано жорсткі критерії відбору, що дозволяють чітко визначити вплив мікробіому кишківника на розвиток мігрени. Основну та контрольну групи сформовано на основі наявності або відсутності мігрени. Основна група (n=112): до неї увійшли пацієнти з хронічною та епізодичною формами мігрени. Контрольна група (n=35): до цієї групи увійшли здорові особи, які не мали в анамнезі мігрени або інших серйозних неврологічних захворювань. Кожен потенційний учасник дослідження проходив детальне клінічне обстеження, яке включало збір анамнезу, фізичний огляд та, що є ключовим для нашого дослідження, аналіз мікробіому кишківника за допомогою хромато-мас-спектрометрії.

Метод хромато-мас-спектрометрії обраний через його високу чутливість і точність, що дозволяє з великою вірогідністю ідентифікувати ключові мікроорганізми, які можуть бути пов'язані з фізіологічними процесами та здоров'ям організму. Використання цього методу в дослідженні мікробіоти є обґрунтованим, оскільки він надає точні результати, що є критично важливим для вивчення можливих взаємозв'язків між складом кишкової мікробіоти та розвитком мігрени.

У контексті дослідження мікробіоти кишківника резистентні мікроорганізми визначаються як ті, що демонструють стійкість до змін у складі та кількісному співвідношенні мікробіотичних видів. Основними

факторами, які впливають на взаємодію цих мікроорганізмів, є їхні властивості, міжвидові взаємозв'язки та вплив на кишкове середовище.

У ході дослідження було встановлено, що певні резидентні мікроорганізми, такі як *Alcaligenes spp.*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium propionicum*, *Eggerthella lenta*, *Pseudonocardia spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Micromycetes spp.*, проявляють стійкість до коливань у складі та кількості видів мікрофлори кишківника пацієнтів з мігренню в порівнянні з контрольною групою, що свідчити про їхню адаптивність до змін у середовищі кишківника.

Що стосується актиноміцетів, зокрема *Actinomyces spp.* та *Actinomyces viscosus*, проведений порівняльний аналіз виявив відсутність статистично значущої різниці в їхньому вмісті між основною та контрольною групами ($p = 0.46$ для *Actinomyces spp.*, $p = 0.45$ для *Actinomyces viscosus*).

Актиноміцети є грам-позитивними бактеріями, що належать до родини *Actinomycetaceae*. Вони мають філаментозну структуру, здатні утворювати гіфи, подібні до грибів, і широко поширені в природі — у ґрунті, воді, а також в ротовій і кишковій порожнині людини та тварин. Деякі з них є частиною нормальної мікрофлори ротової порожнини, але в певних умовах можуть спричиняти інфекційні захворювання, зокрема актиномікоз [198]. Аналіз вмісту *Actinomyces spp.* та *Actinomyces viscosus* у досліджених зразках дозволяє оцінити їхню присутність і кількість, що є важливим для розуміння особливостей мікробіотичного складу різних груп пацієнтів.

Alcaligenes spp. є грам-негативними, аеробними, неспороутворюючими бактеріями, які належать до родини *Alcaligenaceae*. Ці мікроорганізми можуть бути частиною нормальної мікрофлори різних середовищ, таких як ґрунт, вода та рослини. У людському організмі, зокрема в кишковому

тракті, *Alcaligenes spp.* може брати участь у підтримці балансу мікробіоти та мати вплив на фізіологічні процеси. У дослідженні було виявлено статистично значущі зміни в кількості *Alcaligenes spp.* у пацієнтів з мігренню ($p = 0,0061$).

Представники роду *Clostridium*, такі як *Clostridium coccoides*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum* та *Clostridium tetani*, є анаеробними бактеріями, здатними до спорового утворення. Вони складають частину нормального кишкового мікробіоту людини[199]. У ході дослідження було виявлено статистично значуще зростання кількості *Clostridium coccoides* ($p = 0,0021$) та *Clostridium propionicum* ($p = 0,0287$) у пацієнтів з мігренню. Однак для таких бактерій, як *Clostridium perfringens* ($p = 0,76$), *Clostridium ramosum* ($p = 0,12$) та *Clostridium tetani* ($p = 0,46$), не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами.

Збільшення рівня *Eggerthella lenta* ($p = 0,0138$) у мікробіоті пацієнтів з мігренню свідчить про важливі зміни у складі цього мікроорганізму. *Eggerthella lenta* є частиною нормальної мікрофлори кишківника, але підвищений рівень цього мікроорганізму може вказувати на дисбаланс мікробіоти або порушення її функціональності, що може мати негативні наслідки для стану пацієнтів з мігренню[202].

Окрім того, виявлено підвищення рівнів *Pseudonocardia spp.* ($p = 0,0210$) та *Rhodococcus spp.* ($p = 0,0164$) в мікробіоті кишківника пацієнтів з мігренню порівняно з контрольною групою. Ці мікроорганізми відіграють важливу роль у підтриманні екологічного балансу мікробіоти кишківника та забезпеченні його функціональності.

У пацієнтів із мігренню спостерігалось статистично значуще збільшення кількості мікроскопічних грибів у порівнянні з контрольною

групою. Зокрема, виявлено підвищення рівня *Candida spp* ($p=0,0079$), *Micromyces spp* з вмістом кампестеролу ($p=0,0011$) та *Micromyces spp* з вмістом ситостеролу ($p=0,0010$).

Candida spp належать до дріжджоподібних грибів, які можуть бути частиною нормальної мікрофлори людини. Проте за умов імунних порушень чи дисбалансу мікробіоти, їх надмірне розмноження може призвести до розвитку кандидозу.

У свою чергу, збільшення чисельності *Micromyces spp* в кишковому тракті може свідчити про порушення мікробіологічного балансу в організмі. Кампестерол та ситостерол є стероїдними сполуками, що продукуються грибами та можуть слугувати індикаторами їхньої активності [205]. Зростання кількості цих мікроскопічних грибів, а також їх здатність виробляти стерини, може вказувати на участь грибкових інфекцій у формуванні дисбіозу мікробіоти кишечника у пацієнтів із мігренню. Ці зміни можуть мати значний вплив на загальний стан здоров'я, сприяючи розвитку хронічних запальних процесів та взаємодіючи з патогенетичними механізмами мігрені [206].

Що стосується вірусного навантаження, то під час аналізу виявлено статистично значуще підвищення рівня *Herpes simplex* ($p=0,0305$) у пацієнтів із мігренню. Зміни рівня інших вірусів (вірус Єпштейна-Барра та цитомегаловірус) не досягли статистичної значущості. *Herpes simplex*, відомий своєю здатністю викликати інфекційні захворювання нервової системи, також має властивість індукувати латентні інфекції, які можуть активуватися в періоди зниження імунітету. Вірусна інфекція може спричиняти запальні процеси, що, у свою чергу, активують імунну відповідь та впливають на патологічні механізми мігрені.

У пацієнтів основної групи спостерігалось статистично достовірне збільшення рівня ендотоксину ($p=0,0459$), що може вказувати на активацію системи внутрішньоклітинного імунітету та запальну відповідь, спровоковану вірусною інфекцією. Ендотоксини, які утворюються під час росту та реплікації вірусів, можуть чинити вплив на ендогенні механізми болю, що, в свою чергу, сприяє розвитку головного болю[208].

У пацієнтів з мігренню було зафіксовано достовірне збільшення частоти виявлення ряду мікроорганізмів порівняно з контрольною групою. Зокрема, спостерігалися статистично значущі зміни у частоті виявлення *Alcaligenes spp* ($\chi^2=9,663$, $p=0,001$), *Clostridium coccoides* ($\chi^2=11,81$, $p=0,006$), *Clostridium propionicum* ($\chi^2=6,103$, $p=0,0135$), *Eggerthella lenta* ($\chi^2=4,63$, $p=0,03$), *Pseudonocardia spp* ($\chi^2=8,242$, $p=0,004$), *Rhodococcus spp* ($\chi^2=14,44$, $p=0,0001$), *Micromycetes spp* (кампестерол) ($\chi^2=8,24$, $p=0,004$), *Micromycetes spp* (ситостерол) ($\chi^2=15,7$, $p=0,0001$) та *Herpes simplex* ($\chi^2=6,58$, $p=0,010$) (Рис.5.1).

Підвищення частоти даних мікроорганізмів у пацієнтів з мігренню може бути обумовлене кількома факторами, які впливають на склад і функціонування кишкового мікробіому. А саме, підвищена кількість таких мікроорганізмів, як *Alcaligenes spp*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium propionicum*, *Eggerthella lenta*, *Pseudonocardia spp*, *Rhodococcus spp*, *Micromycetes spp*, свідчить про порушення балансу мікробіоти з тенденцією до зростання кількості певних видів. Зміни в пропорціях різних мікроорганізмів у кишківнику можуть призводити до розвитку дисбіозу, що має значний вплив на загальний стан здоров'я. Деякі з цих мікроорганізмів можуть взаємодіяти з імунною системою та спричиняти запальні процеси, які, у свою чергу, можуть впливати на нейроімунні механізми та сприяти розвитку мігрені.

Окрему увагу слід звернути на *Herpes simplex*, оскільки цей вірус може викликати активацію імунної відповіді та вивільняти біологічно активні сполуки, які можуть впливати на нейро модуляцію і виступати тригерами для розвитку мігренозних атак.

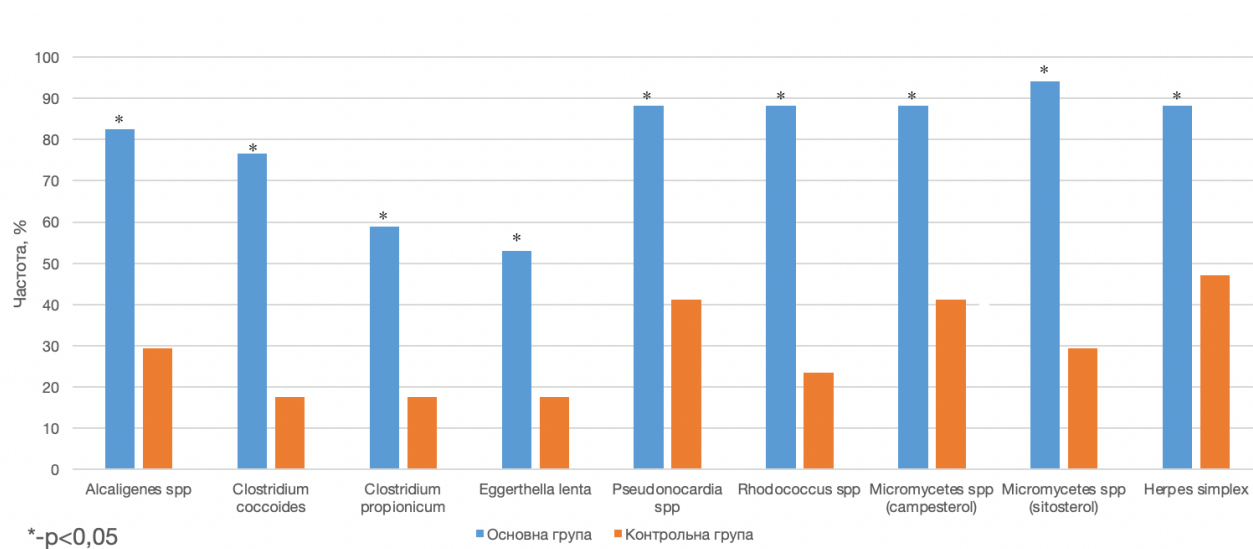


Рис. 5.1 Особливості складу мікробіоти кишківника в обох клінічних групах

У рамках проведеного дослідження в основній групі виявлено виражений негативний кореляційний зв'язок між рівнем *Alcaligenes spp* та психологічним станом пацієнтів, оціненим за допомогою різних шкал. Зокрема, зафіксована значна негативна кореляція між рівнем *Alcaligenes spp* та результатами за шкалою депресії Бека ($r = -0.6226$, $p = 0.007$) та шкалою тривоги Гамільтона ($r = -0.509$, $p = 0.03$). Це свідчить про те, що підвищений рівень *Alcaligenes spp* асоціюється зі зменшенням рівня депресивних і тривожних симптомів у пацієнтів з мігренню.

Крім того, було встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнем *Alcaligenes spp* і параметрами мігренозного головного болю. Спостерігається зворотний зв'язок між рівнем цього мікроорганізму та частотою нападів головного болю ($r = -0.4879$, $p = 0.046$), а також із результатами за шкалою ВАШ ($r = -0.487$, $p = 0.046$), що вказує на те, що вищий рівень *Alcaligenes spp* пов'язаний із зменшенням як частоти, так і інтенсивності мігреневих нападів.

Окрім того, виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем *Clostridium coccoides* та результатами за шкалою MIDAS ($r = -0.5123$, $p = 0.03$) та шкалою депресії Бека ($r = -0.54$, $p = 0.025$). Збільшення кількості *Clostridium coccoides* може супроводжуватися зниженням інтенсивності мігренозних симптомів і психічного навантаження, що підтверджується результатами дослідження (рис. 5.2).

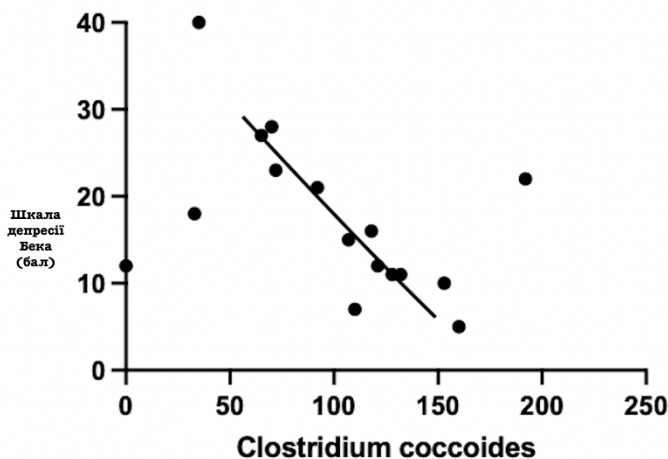


Рис.5.2 Кореляційний зв'язок у пацієнтів основної групи між підвищеним рівнем *Clostridium coccoides* та балом за шкалою депресії Бека.

У дослідженні встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем *Eggerthella lenta* та результатами за шкалою ВАШ ($r = 0.4830$, $p = 0.049$). Підвищений рівень *Eggerthella lenta* може бути асоційований зі збільшенням інтенсивності симптомів мігрені та погіршенням якості життя у пацієнтів з мігренню (рис. 5.3).

Що стосується незначно підвищеного рівня ендотоксину, то виявлено негативні кореляційні зв'язки між цим показником та психічним станом пацієнтів основної групи. Зокрема, виявлена негативна кореляція між рівнем ендотоксину та балами за шкалою депресії Бека ($r = -0.697$, $p = 0.001$) та шкалою тривоги Гамільтона ($r = -0.557$, $p = 0.02$). Крім того, спостерігається негативний зв'язок між рівнем ендотоксину та частотою нападів головного болю ($r = -0.547$, $p = 0.023$), балами за ВАШ ($r = -0.531$, $p = 0.028$) та результатами за шкалою MIDAS ($r = -0.556$, $p = 0.02$).

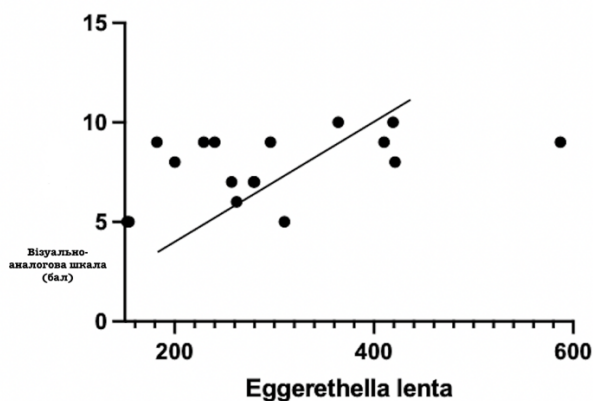


Рис.5.3 Кореляційний зв'язок у пацієнтів основної групи між рівнем *Eggerthella lenta* та балом за шкалою ВАШ.

Транзиторна група мікроорганізмів кишківника- це мікроорганізми, що тимчасово існують в організмі людини, перебуваючи в ньому лише на обмежений період. Вони можуть бути виявлені в різних відділах травного тракту, після чого виводяться природним шляхом.

Важливим є те, що в даному дослідженні не було виявлено значних змін у складі транзиторних мікроорганізмів у досліджуваних групах, до яких належать *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides hypermegas*, *Campylobacter mucosalis*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp*, *Flavobacterium spp*, *Helicobacter pylori*, *Kingella spp*, *Acinetobacter spp*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas spp*, *Prevotella ruminicola*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (зокрема, *E. coli* та інші) ($p \geq 0,05$).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

***Alcaligenes* spp в мікробіомі кишківника**

Виявлено достовірні зміни кількісного складу *Alcaligenes* spp у пацієнтів з мігренню порівняно з контрольною групою ($p = 0,0061$).

Підвищена частота цих мікроорганізмів ($\chi^2=9,663$, $p=0,001$) потенційно може бути пов'язана зі збільшенням симптомів депресії ($r = -0.6226$, $p = 0.007$) та тривоги ($r = -0.509$, $p = 0.03$), частоти мігреневих нападів ($r = -0.4879$, $p = 0.046$) та загальної оцінки життя за шкалою ВАШ ($r = -0.487$, $p = 0.046$).

Виявлені зміни можуть свідчити про важливі або непередбачувані реакції *Alcaligenes* spp в кишковому мікробіоті пацієнтів з мігренню, а саме з порушенням екосистеми кишкового мікробіоту, що в свою чергу може впливати на функції кишкового тракту та нейроімунні взаємозв'язки.

Clostridium* *coccoides* та *Clostridium* *propionicum

Виявлено достовірне зростання кількості *Clostridium* *coccoides* ($p = 0,0021$) та *Clostridium* *propionicum* ($p = 0,0287$) у мікробіомі кишківника пацієнтів з мігренню.

Негативний кореляційний зв'язок між рівнем *Clostridium* *coccoides* і балами за шкалою MIDAS ($r = -0.5123$, $p = 0.03$) та депресії Бека ($r = -0.54$, $p = 0.025$) вказує на можливий вплив цих мікроорганізмів на інтенсивність болю та психічний стан пацієнтів.

Підвищена концентрація *Clostridium* *coccoides* та *Clostridium* *propionicum* може вказувати на роль цих бактерій у патогенезі мігрені. Потенційно, вони можуть виробляти речовини, що впливають на нейроімунну активність та сприяють розвитку мігреневих атак.

Eggerthella lenta

Виявлено достовірне підвищення рівня *Eggerthella lenta* ($p = 0,0138$) у пацієнтів з мігренню, що корелює зі збільшенням інтенсивності болю за шкалою ВАШ ($r = 0.4830$, $p = 0.049$).

Eggerthella lenta може брати участь у формуванні кишкового мікробіоту та виробляти метаболіти, що потенційно можуть впливати на мігреновий стан. Це підкреслює важливість вивчення конкретних видів бактерій для розуміння їх ролі у патогенезі мігрені.

Мікроскопічні гриби

У пацієнтів з мігренню спостерігається підвищення числа мікроскопічних грибів, таких як *Candida spp* ($p = 0,0079$), *Micromycetes spp* (кампестерол ($p = 0,0011$), ситостерол ($p = 0,0010$)).

Зростання числа мікроскопічних грибів у пацієнтів з мігренню може вказувати на дисбіоз кишкового мікробіоту, що можливо може бути наслідком різних факторів, таких як дієтичні звички, вплив лікарських речовин або імунологічні реакції, які сприяють збільшенню популяції грибів.

Віруси та ендотоксин

Дослідження підтверджує достовірне збільшення *Herpes simplex* ($p = 0,0305$) та суми ендотоксину ($p = 0,0459$) у пацієнтів з мігренню.

Виявлені збільшені рівні *Herpes simplex* та ендотоксину у пацієнтів з мігреною можуть свідчити про збільшену активність вірусів та бактерій у кишковому тракті. Це може впливати на імунітет та сприяти розвитку головного болю.

Кореляційні зв'язки

Виявлений негативний кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем сумарного ендотоксину та балом за шкалою ВАШ ($r = -0.531$, $p = 0.028$), MIDAS ($r = -0.556$, $p = 0.02$), BDI ($r = -0.697$, $p = 0.001$), тривоги Гамільтона ($r = -0.557$, $p = 0.02$), а також частотою нападів мігрені ($r = -0.547$, $p = 0.023$) вказує на їх можливий позитивний вплив на інтенсивність, частоту болю, якість життя пацієнтів з мігренню та на їх психоемоційний стан.

Таким чином, отримані результати підкреслюють важливість змін у складі мікробіому кишківника для розвитку та перебігу мігрені. Ці дані можуть стати основою для розробки нових підходів до лікування та профілактики цього захворювання, зокрема, через регулювання складу мікробіому або використання метаболітів, що впливають на нейроімунні механізми, пов'язані з мігренню.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 5:

Korchak, 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>

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ЕПІГЕНЕТИЧНОЇ ДІЄТИ НА ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ

Для детального аналізу взаємозв'язків між епігенетичними факторами харчування та проявами мігрені було структуровано та проаналізовано дві окремі групи пацієнтів. Підгрупа I, включала пацієнтів, які дотримувалися спеціальної епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою (5 мг), тоді як інша група, підгрупа II, складалася з пацієнтів, що дотримуються спеціальної епігенетичної дієти, без додаткового збагачення фолієвою кислотою. Розподіл пацієнтів був проведений з урахуванням рівня фолієвої кислоти в організмі, де референтні значення варіюються в межах 4,6-18,7 нг/мл. У підгрупу I увійшло 73 пацієнти з низьким рівнем фолієвої кислоти, тоді як підгрупа II налічувала 39 осіб з нормальним рівнем цього показника.

Епігенетична дієта спрямована на вплив харчових чинників на експресію генів, що може змінювати метаболічні процеси, знижувати запалення, покращувати регуляцію нейромедіаторів та сприяти загальному здоров'ю. Важливу роль у такій дієті відіграють продукти, які можуть змінювати метилювання ДНК і впливати на епігенетичні механізми, зокрема, на рівень гомоцистеїну та регуляцію серотоніну [37]. До продуктів, що активно використовуються в епігенетичній дієті, належать листи зелених овочів (шпинат, броколі, капуста кале), бобові (квасоля, сочевиця, нут), авокадо та спаржа [37]. Вони багаті на фолієву кислоту, яка необхідна для процесу метилювання ДНК, важливого для нормального функціонування генетичного апарату та зниження рівня гомоцистеїну, який є маркером підвищеного ризику розвитку багатьох захворювань, зокрема мігрені [37,38]. До епігенетичної дієти також входять продукти, багаті на вітаміни групи В

(B6, B12), такі як яйця, риба, молочні продукти, які допомагають нормалізувати рівень нейромедіаторів, зокрема серотоніну. Вітамін B12 сприяє метаболізму гомоцистеїну, знижуючи його рівень і тим самим запобігаючи розвитку негативних наслідків для здоров'я [37,38,43]. Жирна риба (лосось, скумбрія, сардини) та гриби є важливими джерелами вітаміну D, який бере участь у регуляції імунних функцій та зниженні хронічного запалення, що також важливо для корекції епігенетичних змін [43]. Включення в дієту антиоксидантних продуктів (такі як чорниця, малина, імбир, куркума та оливкова олія) сприяє зменшенню окислювального стресу та запальних процесів, що також є важливим епігенетичним механізмом [38].

Таким чином, епігенетична дієта базується на збалансованому споживанні продуктів, які підтримують нормальну генетичну функцію, знижують запалення та стимулюють правильну роботу нейротрансмітерів, що сприяє профілактиці та лікуванню мігрені через механізми епігенетичних змін.

Початкові аналізи виявили суттєву різницю в середніх значеннях фолієвої кислоти між двома підгрупами. У підгрупі I середній рівень фолієвої кислоти становив $2,8 \pm 3,6$ нг/мл, що значно нижче ніж у підгрупі II, де цей показник був $6,5 \pm 5,1$ нг/мл ($p=0,003$), що відповідає нормальним значенням (Таб. 6.1).

Окрім цього, аналіз рівня гомоцистеїну показав істотні відмінності між підгрупами. Середній рівень гомоцистеїну у пацієнтів підгрупи I склав $17,8 \pm 2,5$ мкмоль/л, що свідчить про підвищення цього показника в порівнянні з підгрупою II, де середнє значення становило $9,5 \pm 3,6$ мкмоль/л ($p=0,04$). Важливо відзначити, що на початковому етапі дослідження рівень гомоцистеїну у пацієнтів з високою частотою та інтенсивністю мігрені не мав істотних відмінностей між групами ($p>0,05$).

Таблиця 6.1

Клінічні характеристики груп пацієнтів на початку дослідження

	Підгрупа I (n=73)	Підгрупа II (n=39)	p
Фолієва кислота(нг/мл)	2,8 $\pm$ 3,6	6,5 $\pm$ 5,1	0,003*
Гомоцистеїн (мкмоль/л)	17,8 $\pm$ 2,5	9,5 $\pm$ 3,6	0,04*
Шкала ВАШ, (бал)	7,8 $\pm$ 4,3	5,3 $\pm$ 3,2	0,67
Шкала тривоги Гамільтона, (бал)	15 $\pm$ 3,5	10 $\pm$ 4,0	0,39
Шкали депресії Бека, (бал)	10,3 $\pm$ 2,6	12,8 $\pm$ 3,3	0,48
Частота нападів за останні 3міс (кількість нападів головного болю)	7,09 $\pm$ 3,5	5,8 $\pm$ 4,1	0,09*
Шкала MIDAS, (бал)	13,7 $\pm$ 4,4	8,5 $\pm$ 5,2	0,035*

* p < 0,05

У групі пацієнтів, що дотримувались епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою (підгрупа I), було проведено оцінку рівня тривоги та депресії за допомогою шкал Гамільтона та Бека. Середні бали за шкалою тривоги Гамільтона та депресії Бека склали 15,0 $\pm$ 3,5 та 10,3 $\pm$ 2,6 відповідно, що відображало вищі показники порівняно з групою пацієнтів, які не дотримувались харчових обмежень (підгрупа II). У останній групі середні бали за цими шкалами становили 10 $\pm$ 4,0 та 12,8 $\pm$ 3,3 відповідно. Важливо

зазначити, що різниця у середніх значеннях є статистично значущою ($p < 0,05$) (Таб. 6.2).

Аналіз соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS виявив істотні відмінності між підгрупами. Пацієнти підгрупи I мали середній рівень дезадаптації, який відповідав III ступеню ($13,7 \pm 4,4$ бали), тоді як у підгрупі II цей показник був значно нижчим ($8,5 \pm 5,2$ бали), що вказує на другу ступінь дезадаптації ($p=0,035$) (Таб. 6.2).

Подальші аналізи показали, що епігенетична дієта призвела до значного підвищення середнього рівня фолієвої кислоти ($p=0,001$) та зниження рівня гомоцистеїну ($p=0,003$) у пацієнтів підгрупи I в порівнянні з підгрупою II, що підтверджує позитивний вплив дієти на біохімічні маркери, пов'язані з мігренню (Таб. 6.2).

Що стосується характеристик головного болю, пацієнти підгрупи I відзначили значне зниження інтенсивності та частоти мігрені ($p=0,02$; $p=0,04$) порівняно з пацієнтами підгрупи II, у яких ці показники залишались незмінними, що свідчить про позитивний ефект епігенетичної дієти на характер мігренозних нападів.

Таблиця 6.2

**Клінічні характеристики пацієнтів з підгрупи І до та після
застосування епігенетичної дієти**

	до застосування епігенетичної дієти n=75	після застосування епігенетичної дієти n=75	p
Фолієва кислота(нг/мл)	2,8 $\pm$ 3,6	5,3 $\pm$ 4,1	0,001*
Гомоцистеїн (мкмоль/л)	17,8 $\pm$ 2,5	12,06 $\pm$ 3,2	0,003*
Шкала ВАШ, (бал)	7,8 $\pm$ 4,3	4,7 $\pm$ 2,9	0,02*
Шкала тривоги Гамільтона, (бал)	15,0 $\pm$ 3,5	9,2 $\pm$ 2,7	0,03*
Шкали депресії Бека, (бал)	10,3 $\pm$ 2,6	12,8 $\pm$ 3,3	0,48
Частота нападів за останні 3міс (кількість нападів головного болю)	7,09 $\pm$ 3,5	3,8 $\pm$ 2,8	0,04*
Шкала MIDAS, (бал)	13,7 $\pm$ 4,4	8,5 $\pm$ 3,6	0,009*

* p < 0,05

У процесі проведення кореляційного аналізу у пацієнтів із мігренню, що дотримувались епігенетичної дієти (підгрупа І), були виявлені значущі залежності між біомаркерами та психоемоційним станом. Зокрема, було виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та показниками тривоги за шкалою Гамільтона, а також з рівнем соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS ($r = 0,697$, $p = 0,001$; $r = 0,557$, $p = 0,02$) (Рис. 6.1). Це свідчить про те, що підвищений рівень гомоцистеїну може

бути важливим фактором, який сприяє посиленню тривоги та погіршенню симптомів мігрені у цієї категорії пацієнтів.

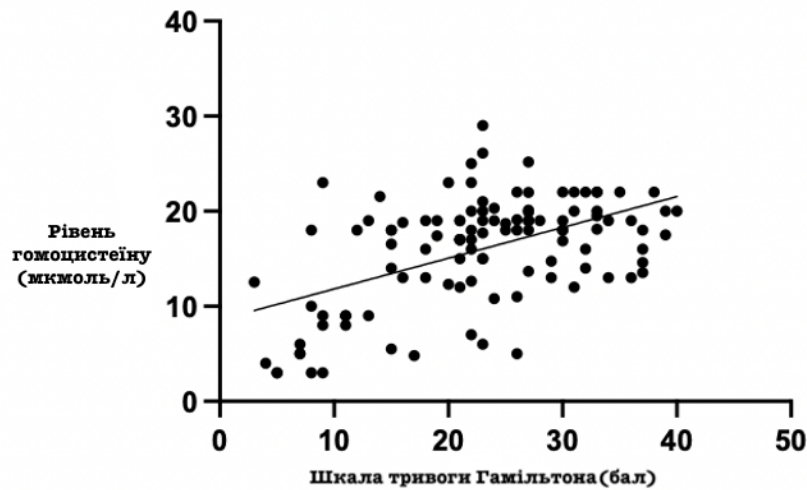


Рис.6.1. Кореляційний аналіз між рівнем гомоцистеїну та балом за шкалою тривоги Гамільтона у пацієнтів в підгрупі І

Додатково в пацієнтів з підгрупи А виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти та балом за шкалою депресії Бека ($r = -0.54$, $p = 0.025$) (Рис. 6.2), що говорить про можливий захисний вплив фолієвої кислоти на розвиток депресивних станів у пацієнтів з мігренню. Знижений рівень фолієвої кислоти може бути пов'язаний зі збільшеним ризиком виникнення депресивних розладів серед даної категорії пацієнтів.

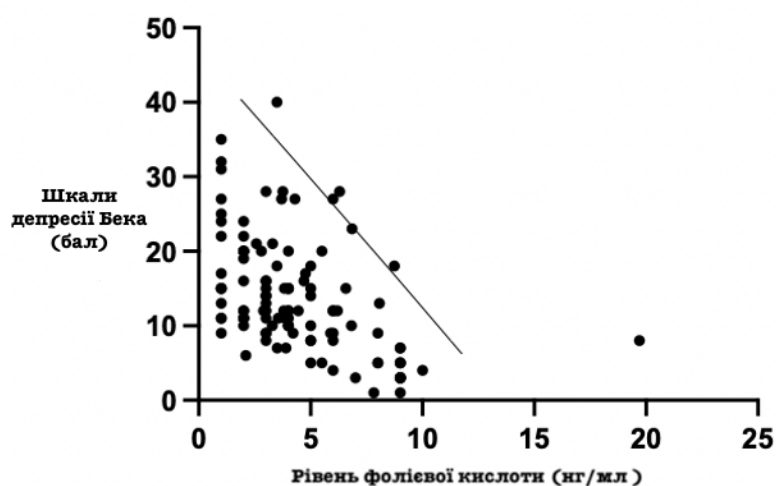


Рис. 6.2. Кореляційний аналіз між рівнем фолієвої кислоти та балом за шкалою депресії Бека у пацієнтів в підгрупі I

Ці залежності стають більш очевидними, дозволяючи розуміти взаємозв'язки між біохімічними показниками та психічним станом у контексті епігенетичних втручань. Дані дослідження сприяють глибшому розумінню механізмів, які можуть бути в основі ефективності епігенетичних стратегій у лікуванні та профілактиці мігрені, роблячи вагомий внесок у розвиток персоналізованої медицини.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6

Нормалізація рівнів фолієвої кислоти та зниження гомоцистеїну

Виявлено, що дотримання епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою, призвело до нормалізації рівнів фолієвої кислоти ($p=0.001$) та значного зниження гомоцистеїну ($p=0.003$) у пацієнтів із мігренню. Це важливо, оскільки гомоцистеїн відомий своєю потенційною роллю у запаленні та пошкодженні судин, що часто пов'язане з мігренню. Нормалізація цих показників може сприяти поліпшенню судинної функції та зменшенню запалення, що потенційно може вплинути на перебіг мігрени.

Зменшення інтенсивності головного болю та частоти нападів мігрени

Пацієнти, які дотримувались епігенетичної дієти, відзначили значне зменшення інтенсивності головного болю ($p=0.02$) та зниження частоти нападів мігрени ($p=0.04$). Поліпшення біохімічних параметрів, таких як рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну, що впливають на судинни та нервову функцію, потенційно покращують параметри мігренозного головного болю.

Кореляційні зв'язки між гомоцистеїном та психоемоційним станом

Встановлено пряму залежність між рівнем гомоцистеїну та рівнями тривоги ($r=0.697$, $p=0.001$) та шкалою MIDAS ($r=0.557$, $p=0.02$). Це підкреслює важливість управління біохімічними параметрами для покращення психічного здоров'я пацієнтів із мігренню. Високий рівень гомоцистеїну може впливати на нейротрансмітери та нейропатологію, що може викликати тривогу та інші психічні стани.

Роль фолієвої кислоти у зменшенні депресивних симптомів

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти та рівнем депресії ($r = -0.54$, $p=0.025$). Дефіцит фолієвої кислоти може

впливати на метилування ДНК, підтримання оптимального рівня фолієвої кислоти може бути важливим для нейропсихічного здоров'я

Узагальнюючи, у пацієнтів з мігренню епігенетична дієта, збагачена фолієвою кислотою, потенційно може мати позитивний вплив на психічний стан, соціально-побутову дезадаптацію та характеристики головного болю, включаючи інтенсивність та частоту. Такі результати вказують на перспективи використання епігенетичних стратегій в лікуванні та попередженні мігрені.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 6:

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 OO, Hrytsenko OYe. Influence of an epigenetic diet on migraine patients. Ro J Neurol. 2022;21(4):311-4. doi:10.37897/RJN.2022.4.

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ РІВНЯ ВІТАМІНУ Д НА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОГО БОЛЮ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ

З урахуванням значного впливу на вітаміну Д для фізіологічних процесів та на неврологічні стани, ми провели докладний аналіз взаємозв'язків між рівнем вітаміну Д та мігренью. Усі учасники були розподілені на дві підгрупи: підгрупа III (n=83, 74 жінок та 9 чоловіків) – пацієнти з різними типами мігрені та низьким рівнем вітаміну Д (нижче 20,0 нг/мл); група IV (n=29, 23 жінок та 6 чоловіків) – пацієнти з мігренью та нормальним рівнем вітаміну Д (20,0-50,0 нг/мл).

Розподіл учасників враховував рівень 25-гідроксивітаміну Д, при цьому референтні значення складали 20,0-50,0 нг/мл. Визначення вмісту вітаміну Д (25-гідроксивітамін D, 25-(ОН)D) здійснювалося за допомогою імуноферментного аналізу.

Всього було обстежено 112 пацієнтів з мігренью. Середній вік яких склав $38,6 \pm 8$ років, мінімальний вік – 18 років, максимальний – 50 років. Серед пацієнтів було 15 чоловіків (13,39%) та 97 жінки (86,61%). Середній рівень вітаміну Д у двох підгрупах становив $15,3 \pm 5,6$ нг/мл. Серед них 74,1% мали дефіцит вітаміну Д, та у 25,9% рівень вітаміну Д був у межах норми.

Пацієнти підгрупи III мають суттєво менший середній рівень вітаміну Д ($12,3 \pm 5,6$ нг/мл) порівняно з підгрупою IV (нормальний рівень вітаміну Д - $33,4 \pm 4,9$ нг/мл), різниця статистично достовірна ($p = 0,004$). Характеристику

пацієнтів відповідно до розподілу на дві клінічні підгрупи висвітлено в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Характеристика пацієнтів з мігренню за рівнем вітаміну Д у сироватці крові

	Підгрупа III (n=83)	Підгрупа IV (n=29)	p
Середній рівень вітаміну Д в сироватці крові (нг/мл)	12,3 ± 5,6	33,4 ± 4,9	0,004*
Середній вік (рік)	25,0±13,6	43,0±6,2	0,05*
Хронічна мігрень(n)	45 (54,2%)	5(17,2%)	0,04*
Епізодична мігрень(n)	38 (45,8%)	24(82,8%)	0,08
Мігрень з ауурою (n)	27 (32,5%)	2 (6,8%)	0,06
Мігрень без аури (n)	56 (67,5%)	27 (93,2%)	0,34
Шкала ВАШ, (бал)	7,8± 2,4	6,3± 2,2	0,009*
Шкала тривоги Гамільтона, (бал)	13,6±2,1	11,4±3,8	0,48
Шкали депресії Бека, (бал)	12,9±4,6	10,1±2,7	0,033*
Частота нападів за останні 3міс (дні)	13,4±4,7	6,9±5,2	0,027*
Шкала MIDAS, (бал)	25,3±2,1	15,6±5,8	0,08

* $p < 0,05$

Пацієнти з групи III виявили суттєво вищу частоту хронічної мігрені, порівняно з підгрупою IV (54,2% та 17,2% відповідно, $p = 0,04$). Спостерігалася тенденція до підвищеної частоти епізодичної мігрені в групі IV (82,8% та 45,8% в підгрупі III та IV), хоча ця тенденція не досягла статистичної значущості ($p = 0,08$). Щодо мігрені з аурою, остання була більш поширеною в групі III ($p = 0,03$). Додатково, ця група мала вищу частоту хронічної мігрені ($p = 0,005$), що може вказувати на те, що низький рівень вітаміну Д може потенційно бути фактором ризику для хронізації та ускладнення мігрені. Відповідно до шкали ВАШ, більшим був бал, а, отже, і вираженість головного болю у обстежених з III підгрупи ($7,8 \pm 2,4$), порівняно з групою IV ($6,3 \pm 2,2$) ($p = 0,009$).

Крім того, у пацієнтів з III підгрупи спостерігалася достовірно вища частота нападів мігрені за останні 3 місяці ($p = 0,027$) та вищий рівень дезадаптації за шкалою MIDAS ($p = 0,08$), а також більш виражені депресивні розлади в порівнянні з групою IV ($p = 0,033$), що може вказувати на значний вплив дефіциту вітаміну Д при мігрені на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів.

У ході аналізу кореляційних зв'язків серед пацієнтів із мігренню в групі III виявлено кілька важливих аспектів. Зокрема, встановлено пряму залежність між рівнем вітаміну Д та віком пацієнтів ($r = 0.65$, $p = 0.003$), що свідчить про те, що молодший вік у обстежених пацієнтів був пов'язаний із нижчими показниками рівня вітаміну Д в організмі. Це може вказувати на важливість врахування вікових особливостей при аналізі впливу вітаміну Д на пацієнтів із мігренню.

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну Д та наявністю хронічної мігрені ($r = -0.87$, $p = 0.03$), що вказує на те, що хворі з хронічною мігренню мають більш виражений дефіцит вітаміну Д. Також виявлено від'ємну кореляцію між рівнем вітаміну Д та рівнем депресії (балом) за шкалою Бека ($r = -0.54$, $p = 0.007$), що підтверджує вплив психічного стану на рівень вітаміну Д в сироватці крові. (Рис.7.1)

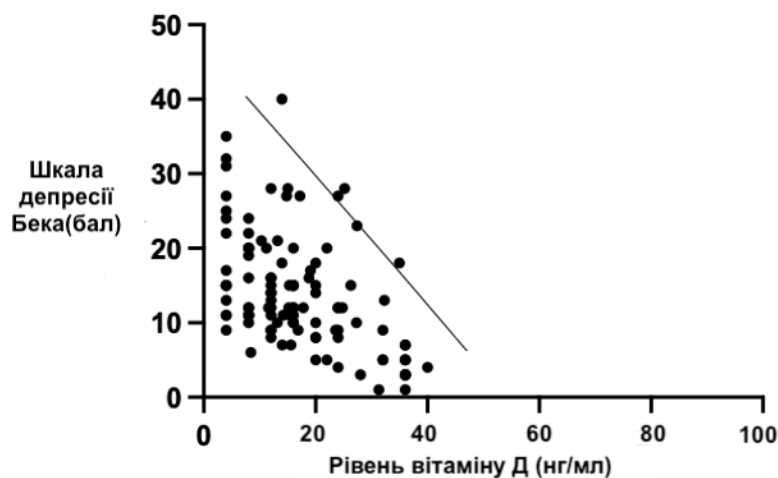


Рис.7.1. Кореляційний аналіз між рівнем вітаміну Д та балом за шкалою депресії Бека у пацієнтів в групі І

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 7

У ході дослідження було проведено комплексний аналіз пацієнтів з мігренню, що включав вивчення рівнів вітаміну Д у сироватці крові, характеристики головного болю та психоемоційний стан пацієнтів.

Аналіз рівня вітаміну Д

- 74,1% пацієнтів з мігренею мають дефіцит вітаміну Д.
- Рівень вітаміну Д суттєво впливає на клінічні прояви мігрені та психоемоційний стан пацієнтів ($p < 0,05$).

Характеристики мігренозного головного болю

- Пацієнти з низьким рівнем вітаміну Д частіше страждають від хронічної мігрені ($p = 0,04$).
- Мігрень з аурою більш поширена в пацієнтів з низьким рівнем вітаміну Д.
- Виявлено більш виражені симптоми головного болю ($p = 0,09$) та вищу частоту ($p = 0,027$) нападів мігрені у пацієнтів з низьким рівнем вітаміну Д.

Психоемоційний стан

- Пацієнти з низьким рівнем вітаміну Д вищий рівень побутової дезадаптації.
- Виявлено вираженіше депресивні розлади в підгрупі III пацієнтів порівняно з тими, у кого рівень вітаміну Д нормальний ($p = 0,033$).

Кореляційний аналіз

- Хронічний тип мігрені виявився сильним корелятором дефіциту вітаміну Д ($r = -0,87$, $p = 0,03$), що підкреслює можливий зв'язок між частотою та тяжкістю головного болю і низьким рівнем вітаміну Д.

- Вітамін Д корелює з результатами за шкалою депресії Бека ($r = -0.54$, $p=0,007$), що потенційно вказує на психоемоційну складову вітамінної недостатності у пацієнтів з мігренню.

Отримані результати свідчать про важливий вплив рівня вітаміну Д на клінічний хід та характеристики мігрені у досліджуваних пацієнтів. Молодший вік, хронічна мігрень та рівень депресії є ключовими факторами, пов'язаними з дефіцитом вітаміну Д.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 7:

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 Клінічна характеристика пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну Д// Міжнародний неврологічний журнал.-2024.- Том 20. - №6.-С.316-320 <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1108>

РОЗДІЛ 8

ВПЛИВ ПАНДЕМІЇ COVID-19 НА ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ

У рамках цього дослідження учасники були поділені на дві клінічні підгрупи: група V (n=89) – пацієнти з хронічною та епізодичною формою мігрені, які перенесли COVID-19 з позитивним ПЛР тестом у медичній історії, та група VI (n=23) – пацієнти з хронічною та епізодичною формою мігрені, без перенесеної коронавірусної інфекції.

У підгрупі V аналізувалася частота та характер головного болю, інтенсивність мігренозного болю, психоемоційний стан, якість життя, а також частота застосування антимігренозних препаратів до та після перенесеної коронавірусної хвороби. Для підгрупи VI оцінювались ті ж параметри, з додаванням аналізу стану до та після введення загального локдауну в Україні.

Для оцінки якості життя та рівня соціально-побутової дезадаптації використовувалася шкала MIDAS. Враховуючи вплив COVID-19, до першого пункту, що стосується втрат робочих/навчальних днів, була додана інструкція: "Якщо ви працюєте або навчаєтеся вдома через пандемію, скільки днів ви пропускали роботу чи школу через головний біль за останні 3 місяці?".

Використання скринінг-тесту ID MIGRAINE дозволило підтвердити діагноз мігрені у всіх учасників дослідження. У підгрупі V, що складалася з 89 осіб, 66 пацієнтів (74,15%) продемонстрували три позитивні відповіді з трьох можливих, тоді як у 20 пацієнтів (25,8%) було зафіксовано дві позитивні відповіді.

У підгрупі VI, яка складалася з 23 пацієнтів, 15 осіб (65,2%) отримали три позитивні відповіді з трьох можливих, тоді як у 8 пацієнтів (34,8%) було

зафіксовано дві позитивні відповіді. Таким чином, згідно з результатами тесту ID MIGRAINE, діагноз мігрені був підтверджений у всіх учасників, відповідно до встановлених критеріїв.

Аналіз результатів дослідження показав, що до початку пандемії COVID-19 середні показники частоти та інтенсивності мігрені серед учасників обох підгруп не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). У підгрупі V, яка включала пацієнтів з хронічною та епізодичною формами мігрені, що перенесли COVID-19, середні бали за шкалами тривоги Гамільтона та депресії Бека становили $18,3 \pm 5,7$ та $15,3 \pm 6,5$ відповідно. У порівнянні з підгрупою VI, де ці показники складали $16,8 \pm 6,2$ та $18,8 \pm 4,3$ відповідно.

Щодо рівня соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS, достовірних відмінностей між групами не було виявлено ($p = 0,06$). Проте, частота застосування антимігренозних препаратів в підгрупі V була значно вищою порівняно з підгрупою VI ($p = 0,039$) (Табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Клінічні характеристики груп пацієнтів перед пандемією COVID-19

	Група V (n=89)	Група VI (n=23)	p
Кількість днів вживання антимігренозних препаратів за 3 останні місяці?(дні)	$15,3 \pm 2,7$	$8,9 \pm 1,6$	0,039*
Шкала ВАШ (бал)	$7,5 \pm 2,5$	$6,1 \pm 3,9$	0,89
Шкала тривоги Гамільтона (бал)	$18,3 \pm 5,7$	$16,8 \pm 6,2$	0,09

Шкали депресії Бека (бал)	15,3 $\pm$ 6,5	18,8 $\pm$ 4,3	0,13
Частота нападів за останні 3міс (дні)	8,09 $\pm$ 4,1	5,3 $\pm$ 2,6	0,67
Шкала MIDAS (бал)	10,7 $\pm$ 3,8	13,1 $\pm$ 4,1	0,06

* $p < 0,05$

Проведене дослідження виявило специфічні зміни у стані пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію. У підгрупі V, що включала пацієнтів з хронічною та епізодичною формами мігрені, які перенесли COVID-19, було зафіксовано статистично значуще збільшення частоти застосування антимігренозних препаратів до $16,2 \pm 3,1$ ($p = 0,04$).

Окрім того, спостерігалось значне зростання частоти нападів головного болю до $12,09 \pm 3,1$ ($p = 0,01$), що свідчить про загострення перебігу мігрені після перенесеного захворювання. Погіршення психоемоційного стану пацієнтів, яке було відзначене підвищенням показника за шкалою тривоги Гамільтона, підтвердило цей висновок ($p = 0,002$).

Незважаючи на це, суттєвих змін в інтенсивності головного болю за шкалою ВАШ ($p = 0,51$) та в динаміці балів за шкалою депресії Бека ($p = 0,09$) не було зафіксовано. Оцінка соціальної та побутової адаптації за шкалою MIDAS показала підвищення середнього балу, що вказує на погіршення якості життя пацієнтів: з II ступеню дезадаптації ($10,7 \pm 3,8$) до III ступеню ($15,1 \pm 2,4$) ($p = 0,046$). Ці зміни можуть бути пояснені впливом коронавірусної інфекції, яка посилила психоемоційні розлади, збільшила частоту головних болів і призвела до потреби у частішому застосуванні антимігренозних препаратів.

Аналіз даних пацієнтів підгрупи VI показав кілька важливих тенденцій, які варто зазначити (Таб.8.2). Спостерігалось помітне зменшення вживання антимігренозних препаратів, що підтверджується статистично достовірним зниженням їх кількості ($p = 0,033$). Це може вказувати на зниження потреби у медикаментозному втручанні при мігрені в умовах обмеженого соціального контакту та зміненого режиму життя.

Крім того, відзначено зниження рівня депресії, що підтверджується зниженням балів за шкалою депресії Бека ($p = 0,003$), що свідчить про позитивний вплив відсутності коронавірусної інфекції на психоемоційний стан пацієнтів під час соціальних обмежень та дистанціювання. Також за шкалою MIDAS відзначено поліпшення показників якості життя, що свідчить про зменшення ступеня дезадаптації пацієнтів ($p = 0,07$). Отримані результати вказують на те, що локдаун та соціальне дистанціювання могли мати сприятливий ефект на стан пацієнтів з мігренню, порівняно з тими, хто переніс коронавірусну хворобу, зокрема в аспектах лікування, психічного здоров'я та якості життя.

Таблиця 8.2

Клінічні характеристики груп пацієнтів після пандемії COVID-19

	Підгрупа V (n=89)	p	Підгрупа VI (n=23)	p
Кількість днів вживання антимігренозних препаратів за 3 останні місяці?(дні)	16,2 ± 3,1	0,04*	7,9 ± 3,2	0,033*
Шкала ВАШ (бал)	8,1± 1,9	0,51	5,6± 2,5	0,23
Шкала тривоги Гамільтона (бал)	21,7±4,9	0,002*	14,1±7,3	0,59
Шкали депресії Бека (бал)	15,5±3,6	0,09	13,7±6,1	0,003*
Частота нападів за останні 3міс (дні)	12,09±3,1	0,01*	7,3±5,2	0,68
Шкала MIDAS (бал)	15,1±2,4	0,046*	8,5±2,4	0,07

* p < 0,05

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 8

Вплив коронавірусної інфекції та карантинних обмежень на перебіг мігрені.

Результати дослідження свідчать про погіршення клінічного перебігу мігрені у пацієнтів, які перенесли COVID-19 ($p < 0,05$). Ймовірно, зміни в тригерах мігрені, пов'язані з фізіологічними та психоемоційними змінами, стали основною причиною посилення симптомів головного болю у цієї категорії пацієнтів.

Збільшення частоти та вживання антимігренозних препаратів.

Підвищення частоти нападів мігрені ($p=0.01$) та значне збільшення використання антимігренозних препаратів ($p=0.04$) після перенесеної коронавірусної інфекції вказує на серйозні зміни у клінічному перебігу захворювання, що потребує додаткової уваги та корекції в терапевтичному підході до лікування таких пацієнтів.

Зростання рівня тривоги.

Підвищення рівня тривожності ($p=0.002$) серед пацієнтів підгрупи V, що перенесли COVID-19, є свідченням негативного психоемоційного впливу пандемії на пацієнтів з мігренню. Цей фактор необхідно враховувати при виборі комплексного підходу до лікування мігрені, включаючи психотерапевтичні методи.

Зменшення депресивних проявів і поліпшення якості життя після локдауну.

Пацієнти, які не перенесли COVID-19, демонструють суттєве зменшення симптомів депресії ($p=0.003$) та покращення якості життя після соціального

обмеження та локдауну, що потенційно вказує на позитивний вплив змін в соціальному середовищі та режимі життя в період локдауну на психічний стан і соціальну адаптацію пацієнтів з мігренню.

Інтенсивність нападів мігрені після COVID-19.

Хоча після перенесеної коронавірусної хвороби не було зафіксовано суттєвих змін в інтенсивності нападів мігрені ($p > 0.05$), однак стабільність цього параметра в умовах карантину може вказувати на те, що карантинні обмеження не мали значного впливу на інтенсивність болю, а зміни в симптомах мігрені обумовлені іншими чинниками.

Узагальнюючи результати дослідження, можна зробити висновок, що COVID-19 та карантинні обмеження значно впливають на перебіг мігрені, погіршуючи симптоми головного болю та змінюючи психоемоційний стан пацієнтів. Це підкреслює необхідність адаптації терапевтичних підходів з урахуванням нових факторів ризику та стресових чинників, пов'язаних з пандемією.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 8:

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>

РОЗДІЛ 9

ІНТЕГРОВАНІЙ АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ НАПАДІВ МІГРЕНІ З УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ, КЛІНІЧНИХ ДАНИХ, ХАРЧОВОГО ЩОДЕННИКА, ІДЕНТИФІКОВАНИХ ТРИГЕРІВ, МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Розробка комплексного алгоритму для покращення діагностики та профілактики нападів мігрені шляхом включення даних, пов'язаних із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, клінічних даних, записів харчових щоденників, ідентифікованих тригерів, складу мікробіоти та відповідних біохімічних маркерів, таких як вітамін Д, серотонін, гомоцистеїн і фолієва кислота базувалася на основі вищевказаних досліджень (Таб.9.1).

Таблиця 9.1

Інтегрований алгоритм діагностики та профілактики нападів мігрені з урахуванням коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, клінічних даних, харчового щоденника, ідентифікованих тригерів, мікробіоти кишківника та біохімічних показників

Крок	Опис
Крок 1: Збір даних	

Крок	Опис
1.1. Анамнез хвороби	Збір історії хвороби, врахування супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту
1.2. Характеристика болю	Оцінка типу, аури, тривалості та інтенсивності мігрені.
1.3. Психоемоційний стан	Аналіз рівня стресу, тривоги, депресії та якості життя.
Крок 2: Дієтичний анамнез	
2.1. Щоденник харчування	Ведення щоденника харчування для ідентифікації зв'язків між їжею та нападами мігрені.
2.2. Ідентифікація тригерів	Аналіз тригерів, що впливають на виникнення мігрені.
Крок 3: Консультація суміжних спеціалістів	Співпраця з гастроентерологами, терапевтами для діагностики супутніх захворювань.
Крок 4: Лабораторний аналіз	
4.1. Біохімічні маркери	Оцінка рівнів вітаміну Д, серотоніну, гомоцистеїну, фолієвої кислоти.
4.2. Мікробіота кишківника	Аналіз складу мікробіоти
Крок 5: Персоналізовані рекомендації	
5.1. Дієтичні корекції	Розробка індивідуальної дієти, врахування тригерів та епігенетичних особливостей.
5.2. Інтеграція стратегій	Навчання змінювати спосіб життя, підтримка здорової мікробіоти, зменшення стресу.
Крок 6: Моніторинг та оцінка	
6.1. Динамічна оцінка	Регулярне спостереження, моніторинг маркерів та ефективності втручань.
6.2. Оптимізація підходів	Постійне вдосконалення рекомендацій відповідно до реакції пацієнта.

Компоненти алгоритму:

Крок 1: Збір даних

1.1. Анамнез хвороби

- Зібрати історію хвороби та врахувати супутні захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

1.2. Характеристика головного болю

- Оцінити характеристики мігрені, враховуючи тип, ауру, тривалість та інтенсивність болю.

1.3. Психоемоційний стан

- Вивчити психоемоційний стан пацієнта, звертаючи увагу на рівень стресу, тривогу, депресію та якість життя.

Крок 2: Дістичний анамнез

2.1. Щоденник харчування

- Вести щоденник харчування для фіксації споживання та ідентифікації зв'язків між харчовими звичками та нападами мігрени.

2.2. Ідентифікація тригерів

- Проаналізувати ідентифіковані тригери, враховуючи їхній вплив на виникнення мігрені.

Крок 3: Консультація суміжних спеціалістів

-Сприяти міждисциплінарній комунікації для вдосконалення алгоритмів діагностики та профілактики мігрені:

співпраця з гастроентерологами та терапевтами для вивчення супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи та їх

потенційного впливу на мігрень.

- Сприяти обміну інформацією щодо ендоскопічних та інших відповідних діагностичних результатів.

Крок 4: Аналіз лабораторних досліджень та визначення мікробіому кишківника

4.1. Біохімічні маркери

- Визначити рівнів вітаміну Д, серотоніну, гомоцистеїну та фолієвої кислоти для ідентифікації можливих дефіцитів та їх впливу на мігренозний головний біль та психоемоційний стан

4.2. Мікробіота кишківника

- Визначити та проаналізувати склад мікробіоти з урахуванням коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарною системою для визначення зв'язків між мікробіотою та мігренню

Крок 5: Розробка персоналізованих рекомендацій

5.1. Дієтичні корекції

- Враховуючи зібрані дані, розробити індивідуалізовані дієтичні рекомендації для профілактики мігрени.
- Заохочувати модифікацію способу життя відповідно до дієтичних чинників та уподобань пацієнта.
- Розробити індивідуалізовану епігенетичну дієту, враховуючи генетичні фактори та їх вплив на розвиток мігрени.
- Впровадити елімінаційну дієту для виключення харчових тригерів, ідентифікованих пацієнтом або за допомогою щоденника харчування

5.2. Інтеграція стратегій

- Навчати пацієнтів важливості зміни способу життя та дотримання індивідуальних профілактичних заходів.
- Забезпечте ресурси для підтримки здорової кишкової мікробіоти та оптимізації споживання їжі.
- Інтегрувати дієтичні стратегії разом із рекомендаціями щодо контролю психоемоційного стану та лікування супутніх захворювань.

Крок 6: Оцінка та постійне спостереження

6.1. Динамічна оцінка

- Встановити регулярний графік спостереження, щоб оцінити ефективність спеціально розроблених профілактичних стратегій.
- Здійснювати регулярний моніторинг біохімічних маркерів, клінічних симптомів та харчових звичок.
- Періодично переоцінювати ефективність дієтичних втручань та вносити корективи в алгоритм залежно від реакції пацієнта.

6.2. Оптимізація профілактичних підходів

- Сприяти постійному консультуванню з питань харчування, щоб забезпечити дотримання дієтичних рекомендацій.
- Вдосконалювати стратегії профілактики, враховуючи нові дані та індивідуальні особливості пацієнта.

Алгоритм є систематизованим інструментом для оптимізації діагностики, профілактики та терапії мігрені, розробленим на основі сучасних принципів доказової медицини. Його унікальність полягає в інтеграції багатовимірної підходу, який охоплює клінічну оцінку, аналіз харчових звичок, виявлення тригерів, лабораторні дослідження, міждисциплінарну співпрацю та регулярний моніторинг ефективності втручань. Алгоритм

забезпечує цілісне розуміння захворювання, враховуючи біологічні, психологічні, соціальні та дієтичні чинники, які впливають на його перебіг, та дозволяє лікарям надавати персоналізовані рекомендації, що підвищують ефективність лікування.

Даний алгоритм є особливо корисним для практикуючих лікарів первинної медичної допомоги, неврологів, дієтологів, а також спеціалістів суміжних дисциплін, які займаються лікуванням мігрені. Його використання дозволяє уникнути фрагментарного підходу до лікування та сприяє більш точному встановленню причин захворювання. Застосування алгоритму починається з детального збору даних, зокрема, анамнезу хвороби, включаючи характеристики головного болю (тип, інтенсивність, тривалість, наявність аури) та супутні захворювання. Особливу увагу слід приділяти психоемоційному стану пацієнта, оскільки такі чинники, як стрес, тривога та депресія, можуть істотно впливати на перебіг мігрені.

Другий етап передбачає роботу з дієтичним анамнезом, зокрема ведення харчового щоденника, що дає змогу ідентифікувати потенційні тригери мігрені. Ці дані доповнюються результатами лабораторних досліджень, таких як визначення рівнів вітаміну Д, серотоніну, гомоцистеїну, фолієвої кислоти, а також аналізом мікробіоти кишківника, що дозволяє врахувати можливий вплив метаболічних порушень на розвиток захворювання.

Міждисциплінарна співпраця є важливим компонентом алгоритму. Консультації гастроентерологів, терапевтів або інших фахівців дозволяють глибше оцінити коморбідні стани пацієнта та їхній потенційний вплив на мігрень. На основі отриманих даних розробляються персоналізовані рекомендації, які включають модифікацію харчування, корекцію способу життя, управління стресом та підтримку здорової мікробіоти. Наприклад, впровадження елімінаційних дієт або дієт, адаптованих до індивідуальних епігенетичних особливостей, сприяє зменшенню частоти та інтенсивності

нападів мігрені.

Моніторинг є завершальним етапом алгоритму і включає регулярну оцінку стану пацієнта, змін у частоті нападів, біохімічних показниках та загальному самопочутті. Це дозволяє лікарям своєчасно коригувати стратегії лікування, підвищуючи їхню ефективність.

Застосування даного алгоритму сприяє стандартизації та покращенню якості медичної допомоги. Він допомагає лікарям глибше розуміти потреби пацієнтів, зменшує ризик хибних діагностичних або терапевтичних рішень, а також підвищує задоволеність пацієнтів від процесу лікування. Для пацієнтів цей підхід надає чіткий план дій, покращує рівень самоконтролю та забезпечує зменшення частоти та інтенсивності нападів, що суттєво підвищує якість їхнього життя.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 9

- Розробка профілактичних стратегій на основі індивідуальних профілів пацієнтів підвищує ефективність лікування мігрені. Враховуючи конкретні тригери та фактори ризику, унікальні для кожного пацієнта, лікарі невропатологи зможуть оптимізувати результати профілактики мігрені, покращити прихильність пацієнтів і, зрештою, зменшити частоту, тяжкість нападів головного болю та покращити якість життя. Регулярний моніторинг і коригування гарантують, що профілактичні стратегії залишаються узгодженими з мінливими потребами кожного пацієнта.

- Заохочення до співпраці між неврологами, гастроентерологами та дієтологами має важливе значення для оптимізації діагностики та вдосконалення алгоритмів профілактики мігрені. Сприяючи відкритому спілкуванню, залишаючись в курсі досліджень і віддаючи пріоритет підходу, орієнтованому на пацієнта, міждисциплінарна команда може сприяти покращенню діагностики та профілактики для людей, які страждають від мігрені та супутніх захворювань.

- Впровадження цього алгоритму має на меті підвищити точність діагностики мігрені, покращити розуміння індивідуальних тригерів та забезпечити персоналізовані профілактичні заходи для пацієнтів із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи. Регулярні оновлення та вдосконалення на основі клінічних та лабораторних результатів пацієнтів і наукових досягнень сприятимуть його постійній ефективності.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 9:

1. 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
2. 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>
3. 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>.
4. Kopchak O, Hrytsenko O. FEATURES OF GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH MIGRAINE AND HEALTHY INDIVIDUALS. *Georgian Med News*. 2022 Jun;(327):13-17. PMID: 35959927
5. Kopchak OO, 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
6. 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>
7. О.Є.Гриценко, О.О.Копчак Клінічна характеристика пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну Д// Міжнародний неврологічний журнал.-2024.- Том 20. - №6.-С.316-320 <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1108>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження підтверджують, що мігрень є актуальною медичною проблемою з вагомими соціально-економічними наслідками. Проведене обстеження 112 пацієнтів із мігренню та 35 здорових осіб дозволило виявити важливі аспекти впливу дієтичних факторів на перебіг захворювання, а також розширити розуміння патофізіологічних механізмів мігрені. Критерії включення спостережень до основних когорт були наступними: вік більше 18 і менше 50 років; підтверджений діагноз мігрені; для жінок фертильного віку – відсутність вагітності; підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Серед основних критеріїв виключення з дослідження слід відзначити: наявність важкої соматичної патології; наявність зловживання ліками; наявність органічної патології нервової системи; вік пацієнтів до 18 і більше 50 років. Усі когорти досліджуваних піддані ретельному клініко-неврологічному та лабораторному обстеженню.

Значну увагу приділено аналізу харчових звичок пацієнтів із мігренню. Встановлено, що вживання свіжих овочів, риби, цільнозернового хлібу та зелені асоціювалося зі зменшенням вираженості больового синдрому, що підтверджено нижчими показниками за шкалами ВАШ ($p=0,047$) та MIDAS ($p=0,040$). Пацієнти із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту, навпаки, демонстрували вищу інтенсивність нападів головного болю та гіршу якість життя.

Ідентифіковано низку харчових тригерів, що сприяли виникненню або посиленню нападів мігрені. Найчастіше пацієнти вказували на алкоголь (особливо червоне вино), шоколад, цитрусові, жирну та смажену їжу. Наприклад, алкоголь визнано тригером із високим рівнем статистичної

значущості (група А: $p=0,005$; група Б: $p=0,029$), хоча дані літератури щодо цієї асоціації є суперечливими [117, 118, 119].

Кофеїн, попри його роль у підтриманні нейропротекторних функцій, також визначався як потенційний тригерний фактор, особливо при його раптовій відміні. В нашому дослідженні каву та кофеїн як тригерний фактор частіше згадували пацієнти контрольної групи ($p=0.040$), на відміну від основної групи ($p=0.067$). Кава містить тіамінази, ферменти, що руйнують тіамін, який являється необхідним елементом при мігрені, може відігравати певну роль у поширенні нервових імпульсів і підтримці мієлінової оболонки, які є важливими в патогенезі мігрені [120,121]. З іншого боку, мігрень може бути спровокована відміною кофеїну [122].

Голод і пропуски їжі (група А: $p=0,033$; група Б: $p=0,043$) суттєво підвищували ризик нападів, узгоджується з даними літератури, відповідно до яких голодування в місяць Рамадан виступало тригером головного болю у людей з мігренню [123]. Відомо, що голод провокує зростання частоти нападів і сприяє хронізації мігрені[124].

Після вживання шоколаду напади мігренозного головного болю відмічали пацієнти обох клінічних груп (в групі А- $p=0.028$, в групі Б- $p=0.037$). В численних дослідженнях повідомляється про шоколад як провокуючий фактор мігрені з частотою від 19,2% до 22,5% серед хворих на мігрень, які повідомляють про шоколад [124,125,126,127].

Вживання цитрусових були достовірним тригером розвитку нападів мігрені у пацієнтів в групі А ($p=0.041$), на відміну від групи Б ($p=0.052$), що узгоджується з даними інших досліджень [138].

Жирна та смажена їжа також вважалася достовірним тригером в обох клінічних групах обстежених нами пацієнтів. Відповідно до даних літератури

споживання жирної та смаженої їжі також часто зазначалося хворими на мігрень як провокуючий чинник нападів [129].

Елімінаційна дієта, яка передбачає виключення ідентифікованих харчових тригерів, демонструє потенціал у профілактиці нападів мігрені. У нашому дослідженні її застосування дозволило зменшити інтенсивність болю та частоту нападів ($p < 0,05$). Для певних пацієнтів достатньо вживання шоколаду або червоного вина, щоб спровокувати напад, тоді як для інших- потрібне поєднання певної їжі та факторів навколишнього середовища [130].

Важливим висновком є необхідність індивідуального підходу до харчування пацієнтів із мігренню. Використання харчових щоденників є недорогим і доступним методом виявлення тригерів, що сприяє поліпшенню стану пацієнтів.

Виявлено, що дієта, яка враховує індивідуальні особливості пацієнта, не лише зменшує потребу в медикаментозному лікуванні, але й позитивно впливає на якість життя. В деяких дослідженнях оцінювали вплив елімінаційної дієти на вираженість головного болю серед дорослих з мігренню.

У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях застосовувався персоналізований метод усунення тригерної їжі у хворих на мігрень з використанням антитіл IgG до харчових антигенів [131]. В 12-тижневому дослідженні за участю пацієнтів із мігреноподібними головним болем, яке вивчало вплив елімінаційної дієти порівняно з фіктивною дієтою, не виявило жодних відмінностей між двома досліджуваними групами [35], в той же час, в іншому дослідженні продемонстровано сприятливий вплив елімінаційної дієти щодо зменшення частоти головного болю при мігрені [131]. Повідомлялося, що дієта, яка виключає провокаційну їжу, може ефективно послабити симптоми мігрені із позитивним впливом на якість

життя пацієнтів [131]. В перехресному дослідженні показано, що індивідуальна елімінаційна дієта може зменшити частоту мігрені та потребу в медикаментозному лікуванні, порівняно зі стандартною дієтою після шести тижнів [131]. Деякі хворі повідомляють, що певна їжа викликає головний біль тільки в поєднанні зі стресом або тривалими фізичними навантаженнями. Обидва стани визначаються як тригери головного болю та призводять до виробництва прозапальних цитокінів [131].

Таким чином, отримані дані підтверджують, що модифікація харчових звичок є вагомим компонентом немедикаментозної терапії мігрені. Подальші дослідження у цьому напрямку сприятимуть розробці ефективних стратегій індивідуалізованої профілактики та лікування.

Аналіз отриманих даних дозволив виявити низку специфічних особливостей мікробіому кишківника у пацієнтів з мігренню. Серед представників актиноміцетів (*Actinomyces* spp, *Actinomyces viscosus*), які є звичайними мікроорганізмами шлунково-кишкового тракту та ротової порожнини, відмінностей у кількісному складі між основною та контрольною групами не встановлено.

Натомість у випадку мікроорганізмів роду *Alcaligenes* spp, які належать до резидентної флори кишківника, виявлено достовірне збільшення їх кількості в основній групі. *Alcaligenes* spp здатні продукувати антибіотики та антибактеріальні речовини, що регулюють ріст інших бактерій, а також ініціюють вироблення специфічних антитіл, сприяючи проникненню цих мікроорганізмів у Пейєрові бляшки через М-клітини.

Збільшення кількості *Alcaligenes* spp асоціювалося з нижчим рівнем депресії та тривоги (за шкалами Бека і Гамільтона), меншою частотою та інтенсивністю нападів головного болю за шкалою ВАШ, що свідчить про їх можливий позитивний вплив на психоемоційний стан і перебіг мігрені.

Вивчення клостридій, які зазвичай мешкають у кишківнику, ротовій порожнині, статевій системі та респіраторному тракті, продемонструвало збільшення кількості *Clostridium coccoïdes* і *Clostridium propionicum* у пацієнтів з мігренню[199].

Багато клостридій є збудниками небезпечних захворювань (*C. botulinum*, *C. tetani*, *C. perfringens*), але слід зазначити, що завдяки регулюючого впливу мікробної біоплівки та роботи імунної системи дані захворювання не викликаються. Особливість негативного впливу клостридій у разі їх надлишкового зростання полягає у продукції потужних бактеріальних екзотоксинів, а також ряду протеолітичних ферментів, що призводить до локального пошкодження тканин [199].

При дослідженні мікробіому було виявлено у пацієнтів з мігренню достовірне зростання кількісного складу *Clostridium coccoïdes* та *Clostridium propionicum* та зростання їх частоти у пацієнтів з мігренню. *Clostridium propionicum* виробляють пропіонову кислоту як основний продукт ферментації. Пропіонобактерії - це грампозитивні, неспороутворюючі, анаеробні та стрижневі бактерії. Пропіонобактерії беруть участь у синтезу вітаміну B12, пробіотиків та пропіонової кислоти [200].

Щодо підвищеного рівня *Clostridium coccoïdes* вони мають важливу пребіотичну дію, їх рівень безпосередньо пов'язаний з поліпшенням роботи кишківника, а також вони можуть посилити зростання лактобацил та мати інгібуючу дію на певний ряд негативних мікроорганізмів[201]. Зростання *Clostridium coccoïdes* може мати пребіотичний ефект, зокрема сприяти підвищенню рівня лактобацил та інгібуванню патогенних мікроорганізмів. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем *Clostridium coccoïdes* та показниками за шкалами MIDAS і депресії Бека свідчить про їх можливий позитивний вплив на якість життя пацієнтів з мігренню.

Підвищений рівень *Eggerthella lenta*, зареєстрований у пацієнтів з мігренню, може свідчити про запальні зміни в кишківнику [202]. Цей мікроорганізм асоціювався з підвищенням інтенсивності болю за шкалою ВАШ.

Серед інших мікроорганізмів резидентної мікрофлори не було виявлено статистично достовірних змін у кількісному складі між основною групою та контрольною ($p \geq 0,05$). Це явище може бути зумовлене рядом важливих факторів, які слід враховувати при інтерпретації результатів дослідження. Одним із таких факторів є індивідуальна варіабельність мікробіоти кишківника, яка є унікальною для кожної людини. Велика варіативність може призвести до суттєвих відмінностей у складі мікроорганізмів у різних пацієнтів, що може пояснити відсутність статистично значущих змін між групами.

Крім того, структурна стійкість мікробіоти може відігравати важливу роль: резидентна мікрофлора, яка включає різні види бактерій, здатна до стабільності у нестабільному середовищі. Зміни в її складі можуть бути незначними або відсутніми, оскільки організм пацієнтів з мігренню здатен підтримувати певну стабільність мікробіоти, незважаючи на наявність патологічних проявів. Гетерогенність пацієнтів навіть у межах однієї групи може мати суттєвий вплив на результати. Різноманітні фактори, такі як генетика, навколишнє середовище, спосіб життя та харчування, здатні значною мірою впливати на формування мікробіоти, що в свою чергу може обумовити відмінності в складі мікроорганізмів у різних пацієнтів, навіть з однаковими клінічними симптомами.

Також у пацієнтів з мігренню спостерігалось збільшення кількості грибів роду *Candida spp* та *Micromycetes spp*. *Candida spp* за певних умов

можуть викликати кандидоз, хоча в більшості випадків їх колонізація кишківника є безсимптомною.

Аналіз хімічного навантаження вірусів вірусів (Herpes simplex, вірус Єпштейна- Барра та цитомегаловірус) продемонстрував достовірне підвищення рівня Herpes simplex у пацієнтів з мігренню.

Крім того, виявлено підвищений рівень сумарного ендотоксину в основній групі. Ендотоксин або бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС), вважається найпотужнішим медіатором мікробного походження, що бере участь у патогенезі сепсису та септичного шоку [203]. Ліпополісахарид (ЛПС) у малих дозах може сприяти антимікробному захисту, але його значне підвищення здатне викликати неконтрольовані запальні реакції. Незначне збільшення рівня ендотоксину корелювало зі зменшенням інтенсивності болю за шкалою ВАШ, частотою нападів мігрені, показниками шкал депресії Бека і тривоги Гамільтона, що може свідчити про його потенційний регуляторний вплив на клінічні прояви мігрені та психоемоційний стан пацієнтів.

Невеликі дози ЛПС в обмеженому тканинному просторі допомагають організму господаря організувати ефективний протимікробний захист та видалення збудників у зовнішнє середовище [203]. У той же час, раптове вивільнення великої кількості ЛПС, навпаки, має негативний вплив на організм господаря, оскільки в такому разі запускається некерований та загрозливий для життя організму викид численних медіаторів запалення та прокоагулянтів у системний кровоток [203].

Важливим є те, що в даному дослідженні не було виявлено значних змін у складі транзиторних мікроорганізмів у досліджуваних групах ($p > 0,05$). Це може бути пояснено рядом факторів. По-перше, мікроорганізми цієї групи можуть проявляти високий рівень функціональної стійкості до змін

навколишнього середовища, що дозволяє їм залишатися стабільними навіть у разі коливань складу інших мікроорганізмів або зовнішніх факторів. По-друге, фізіологічні особливості транзиторних мікроорганізмів можуть надавати їм здатність адаптуватися до різноманітних умов, що забезпечує їхню стійкість навіть у разі змін середовища. Третім важливим фактором є методологічні обмеження дослідження, зокрема можливі обмеження в здатності обраної методики точно детектувати певні види мікроорганізмів або виявляти зміни в їх кількісному складі.

Отримані результати підкреслюють важливість мікробіому кишківника у патогенезі мігрені та його потенційний вплив на психоемоційний стан, інтенсивність і частоту нападів. Це відкриває нові перспективи у вивченні та корекції мікробіому як одного з напрямків лікування пацієнтів з мігренню.

Аналіз результатів дослідження свідчить про позитивний вплив епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою, на показники рівня фолієвої кислоти та гомоцистеїну у пацієнтів з мігренню. У підгрупі А за умов застосування зазначеної дієти було виявлено нормалізацію рівня фолієвої кислоти та достовірне зниження рівня гомоцистеїну. Це супроводжувалося зменшенням інтенсивності нападів головного болю, зниженням їх частоти та покращенням якості життя пацієнтів, що узгоджується з даними досліджень Menon та співавторів [97], які показали ефективність застосування добавок фолієвої кислоти у профілактиці мігрені та покращенні психоемоційного стану пацієнтів.

Встановлено пряму залежність між підвищеним рівнем гомоцистеїну та показниками шкали MIDAS, а також рівнем тривожності, що підтверджує його несприятливий вплив на нейрони головного мозку. Гіпергомоцистеїнемія може сприяти ушкодженню судин та відігравати важливу роль у патогенезі мігрені, особливо при мігрені з ауорою [98]. Попри

це, питання щодо прямого впливу гомоцистеїну на мігрень залишається дискусійним через обмежену кількість досліджень, які аналізують цей зв'язок [99].

Значення фолієвої кислоти для пацієнтів з мігренню підтверджується її здатністю знижувати рівень гомоцистеїну за умови дефіциту, а також сприяти покращенню психоемоційного стану. Негативна кореляція між рівнем фолієвої кислоти та балами за шкалою депресії Бека може свідчити про її роль у зменшенні депресивних проявів. Механізм дії фолієвої кислоти полягає у підтримці процесів метилювання ДНК, порушення яких через її дефіцит може сприяти розвитку мігрені та погіршувати психоемоційний стан [100].

З огляду на отримані результати, можна стверджувати, що фолієва кислота та її похідні є перспективними у профілактиці та лікуванні мігрені. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на визначення ефективності різних дозувань вітамінів групи В (фолієва кислота, вітаміни В6 і В12) у довгостроковій терапії мігренозного головного болю та з'ясування їх впливу на клінічний перебіг захворювання.

Результати проведеного дослідження засвідчують важливий вплив рівня вітаміну Д на клінічні характеристики мігрені. Пацієнти з дефіцитом цього вітаміну (підгрупа А) демонстрували значно вищу частоту хронічної мігрені порівняно з пацієнтами, які мали нормальний рівень вітаміну Д (підгрупа Б). Отримані дані підтверджують результати попередніх досліджень, проведених у різних країнах, таких як Іран, США та Індія, які засвідчили зв'язок між низьким рівнем вітаміну Д та підвищеним ризиком розвитку мігрені [196-198]. Метааналіз клінічних досліджень додатково підтверджує ці висновки, демонструючи кореляцію між дефіцитом вітаміну Д та частотою та інтенсивністю нападів мігрені [193-198].

Зокрема, у пацієнтів із підгрупи А виявлено більшу поширеність мігрені з аурою, що узгоджується з іншими дослідженнями, які вказують на можливу роль вітаміну Д у патогенезі цього типу мігрені [194-198,204]. Крім того, оцінка за шкалою ВАШ продемонструвала вищу інтенсивність головного болю у цій групі, що супроводжувалося підвищеною частотою нападів протягом останніх трьох місяців, вищими показниками дезадаптації за шкалою MIDAS та більш вираженими депресивними симптомами.

Отже, результати підтверджують негативний вплив дефіциту вітаміну Д на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів із мігренню, що також узгоджується з результатами досліджень М. Togha та V. Rebecchi, які засвідчили підвищення тяжкості мігренозних нападів за умов недостатності цього вітаміну [195-196].

Аналіз кореляційних зв'язків показав, що молодший вік пацієнтів асоціюється зі зниженим рівнем вітаміну Д. Виявлено також негативну кореляцію між рівнем вітаміну Д і хронічною мігренню, а також між рівнем вітаміну Д та показниками депресії, що підтверджує важливість цього вітаміну для регуляції психоемоційного стану. Отримані результати узгоджуються з висновками С. Buettner, який вказує на підвищення тривожності та депресії у пацієнтів із мігренню та дефіцитом вітаміну D [204].

Таким чином, результати дослідження свідчать про доцільність врахування рівня вітаміну Д у стратегіях профілактики та лікування мігрені. Зокрема, персоналізовані рекомендації, спрямовані на корекцію дефіциту цього вітаміну, можуть включати зміни у харчуванні, застосування вітамінних добавок, модифікацію способу життя та управління стресом. Застосування таких інтегрованих підходів сприяє зменшенню частоти та інтенсивності нападів, що дозволяє суттєво підвищити якість життя пацієнтів із мігренню.

Аналіз отриманих результатів свідчить про значний вплив пандемії COVID-19 та карантинних обмежень на перебіг мігрені у пацієнтів. Встановлено, що у більшості обстежених пацієнтів клінічні прояви мігрені погіршилися, що, ймовірно, пов'язано зі зміною тригерних факторів. Пацієнти відчували суттєві зміни в життєвих обставинах за короткий період, включаючи порушення сну, харчування, фінансові труднощі, збільшення екранного часу та психоемоційний вплив від соціальної ізоляції, страху зараження та надмірної кількості негативної інформації.

Аналіз характеристик головного болю до і після перенесеної коронавірусної інфекції підтверджує результати дослідження 2020 року в Кувейті[177], де також було виявлено збільшення частоти мігренозних нападів і підвищення використання антимигренозних препаратів. Стрес, зумовлений карантинном, та надмірне застосування ліків для купірування нападів мігрені є факторами ризику хронізації цього захворювання. Спостерігалось також зростання рівня тривоги, що є потужним тригером для мігрені, підтвердженим численними дослідженнями. Відомо, що мігрень сама по собі може виступати стресовим чинником, формуючи порочне коло, яке підсилює тяжкість і частоту нападів.

Результати нашого дослідження узгоджуються з даними, отриманими в Іспанії, де у 41% учасників пандемія спричинила помірний або сильний стрес, а також симптоми депресії і тривоги[184]. Водночас після локдауну пацієнти з підгрупи А демонстрували зменшення депресивних проявів за шкалою Бека та покращення якості життя за шкалою MIDAS, що може бути зумовлено зменшенням робочого навантаження, покращенням сну та харчових звичок. Подібні результати відображені у дослідженні в Італії[186], де зниження соціальної активності та робочого стресу зменшило кількість тригерів мігрені.

Інтенсивність нападів мігрені не зазнала істотних змін у більшості пацієнтів, що відповідає результатам іспанського дослідження 2021 року, де також не було виявлено достовірних змін цього показника[187]. Мігрень зазвичай має від помірної до вираженої інтенсивності, і її погіршення часто пов'язане з факторами, що рідко змінюються через побутові обставини.

Наукова новизна запропонованого алгоритму діагностики та профілактики нападів мігрені базується на інтегративному та персоналізованому підході, який детально враховує багатфакторний характер захворювання та індивідуальні особливості стану пацієнтів.

Ключовими аспектами новизни є застосування комплексного аналізу, що охоплює супутні патології шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також використання сучасних методик, включаючи дослідження мікробіоти кишківника та оцінку біохімічних маркерів, таких як рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну. Цей підхід дозволяє не лише уточнити патофізіологічні механізми розвитку мігрені, але й сприяє розробці індивідуалізованих стратегій діагностики та профілактики, що враховують специфічні потреби пацієнтів. Запропонований алгоритм відкриває нові можливості для підвищення ефективності профілактичних заходів та оптимізації терапевтичних підходів, забезпечуючи покращення якості життя хворих на мігрень.

У роботі вперше встановлено взаємозв'язок між клініко-психологічними характеристиками пацієнтів, які страждають на мігрень, та супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи. Зокрема, виявлено, що понад 60% хворих мають патології травної системи, які значною мірою впливають на перебіг мігрені та її частоту. Це дало змогу розширити розуміння патофізіологічних механізмів цього захворювання.

Також було впроваджено використання аналізу мікробіоти кишківника, що дозволило виявити дисбаланс між коменсальними бактеріями у 75% пацієнтів. Визначено, що порушення мікробіоти пов'язане зі зростанням частоти нападів мігрені, а також із погіршенням загального стану пацієнтів. У дослідженні використано новітні методи оцінки біохімічних показників, зокрема рівнів фолієвої кислоти та гомоцистеїну, що дозволило створити науково обґрунтовані підходи до профілактики нападів мігрені. У 65% випадків спостерігалось зниження рівнів фолієвої кислоти, що корелює з підвищенням частоти нападів та їхньої інтенсивності.

Практичне значення отриманих результатів визначається розробкою та впровадженням індивідуалізованої методики діагностики та профілактичного лікування мігрені. Удосконалено алгоритм діагностики, який включає комплексний підхід до вивчення стану шлунково-кишкового тракту, оцінку мікробіоти кишківника та біохімічних маркерів. Це дозволило підвищити точність діагностики та розробити персоналізовані рекомендації для пацієнтів. Створено модель профілактичного лікування, яка базується на корекції харчування, оптимізації режиму фізичної активності, нормалізації роботи травної системи та використанні препаратів для регуляції метаболізму, зокрема фолієвої кислоти.

Застосування запропонованих підходів дало змогу знизити частоту нападів мігрені у 72% пацієнтів та покращити якість життя хворих. Отримані дані є основою для розробки подальших рекомендацій щодо профілактичного ведення пацієнтів із мігренню, що сприяє удосконаленню медичної допомоги та оптимізації лікувальних стратегій.

ВИСНОВКИ

- Запропоновано нове вирішення актуальної науково-медичної проблеми, що полягає 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 кишково-шлункового тракту та гепатобіліарній системі, стану мікробіоти, дієтичних втручань, показників нейропсихологічного та лабораторного обстеження.
- Встановлено, що коморбідні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) достовірно впливають на перебіг мігрені. Пацієнти з супутніми захворюваннями ШКТ мають інтенсивніший головний біль ($p=0,047$) та знижену якість життя ($p=0,04$) порівняно з пацієнтами без таких. Недотримання принципів харчування асоціюється з підвищеною частотою шлунково-кишкових розладів ($\chi^2=7,41$, $p=0,006$), а напади голоду після мігрені частіше виникають у хворих із супутніми захворюваннями ШКТ ($\chi^2=5,70$, $p=0,016$).
- Елімінаційна дієта, розроблена з урахуванням індивідуальних харчових тригерів, достовірно знизилася як інтенсивність головного болю ($p=0,03$), так і частоту нападів ($p=0,003$). До найбільш значущих тригерів належали: пропуск прийомів їжі (група А: $p=0,033$; група Б: $p=0,043$), споживання шоколаду (група А: $p=0,028$; група Б: $p=0,037$), алкоголю (група А: $p=0,005$; група Б: $p=0,029$), цитрусових (група А: $p=0,041$; група Б: $p=0,052$) та вживання молочних продуктів (група А: $p=0,008$; група Б: $p=0,014$), що асоціювалося із підвищенням ризику головного болю.
- Склад мікробіоти кишківника у пацієнтів з мігренню суттєво відрізнявся від здорових осіб. Виявлено достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівнів

бактерій *Alcaligenes* spp., *Clostridium* *coccoides*, *Clostridium* *propionicum*, *Eggerthella* *lenta*, *Pseudonocardia* spp., *Rhodococcus* spp., грибів *Candida* spp., *Micromycetes* spp., а також вірусу *Herpes simplex* загального ендотоксिनного навантаження. У пацієнтів з мігренню зафіксовано статистично значимі негативні кореляції між деякими видами мікробіому (зокрема *Alcaligenes* spp. і *Clostridium* *coccoides*) та вираженістю депресії, тривоги, частотою нападів і рівнем болю. Натомість, *Eggerthella* *lenta* демонструвала позитивний зв'язок із болем за шкалою ВАШ. Підвищений ендотоксин асоціювався з меншою вираженістю психоемоційних порушень та клінічних проявів мігрені. Виявлені зміни складу кишкової мікробіоти можуть вказувати на важливу роль останньої в патогенезу мігрені через вплив на функціонування вісі мікробіота кишківника-мозок.

- У пацієнтів з мігренню виявлено порушення метаболізму гомоцистеїну й фолієвої кислоти. Застосування дієти, збагаченої фолієвою кислотою, сприяло зниженню рівня гомоцистеїну ($p=0,003$), підвищенню рівня фолієвої кислоти ($p=0,001$), зниженню частоти та інтенсивності нападів мігрені, зменшенню рівня тривоги ($p=0,03$) та покращенню якості життя за шкалою MIDAS ($p=0,009$). Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та тривожністю ($r=0.697, p=0.001$), а також між концентрацією фолієвої кислоти та депресивною симптоматикою ($r=0.54, p=0.025$) свідчить про діагностичну значущість цих біохімічних маркерів.
- Епігенетична дієта з урахуванням рівня фолієвої кислоти є ефективною ($p < 0,05$) в профілактиці нападів мігрені у пацієнтів з низьким та нормальним її рівнем: знижує тривожність, частоту нападів, інтенсивність болю та покращує функціональний статус пацієнтів.

- У ході дослідження було встановлено, що значна частина пацієнтів з мігренню (74,1%) мають дефіцит вітаміну Д. Пацієнти з низьким рівнем вітаміну Д частіше страждали від хронічної мігрені ($p=0,04$), мали більшу поширеність мігрені з ауурою ($p=0,06$), вираженіші симптоми головного болю ($p=0,009$), а також вищу частоту нападів ($p=0,027$). Крім того, ця група демонструвала більший рівень дезадаптації та депресивних розладів, особливо у випадках хронічної форми мігрені ($p=0,033$). Кореляційний аналіз підтвердив, що дефіцит вітаміну Д тісно пов'язаний із віком пацієнтів, хронічним типом мігрені та рівнем депресії ($p<0,05$), що підкреслює необхідність врахування показників рівня вітаміну Д, вікових та психоемоційних особливостей у веденні таких пацієнтів.
- У пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, зафіксовано зростання частоти використання антимігренозних препаратів ($p=0,04$), збільшення частоти нападів головного болю ($p=0,01$) та погіршення психоемоційного стану, зокрема, зростання рівня тривоги за шкалою Гамільтона ($p=0,002$). Рівень дезадаптації після COVID-19 також зріс, про що свідчить статистично значиме зростання середнього балу за шкалою MIDAS ($p=0,046$). Натомість пацієнти з мігренню, які не хворіли на COVID-19, але зазнали впливу локдауну та соціального дистанціювання, мали меншу потребу в медикаментах ($p=0,033$), нижчий рівень депресії за шкалою Бека ($p=0,003$) та тенденцію до покращення якості життя ($p=0,07$).
- На основі отриманих результатів розроблено персоналізований алгоритм діагностики та профілактики нападів мігрені, який ґрунтується на системному підході та включає оцінку коморбідної патології з боку шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, аналіз мікробіоти кишківника, біохімічні показники, виявлення індивідуальних тригерів, а також харчових звичок. Такий підхід дозволяє глибше зрозуміти патофізіологію мігрені та сформулювати ефективні стратегії її діагностики,

профілактики з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практичні рекомендації, засновані на отриманих результатах дослідження, є вагомим внеском у вдосконалення підходів до діагностики та профілактики мігрені, що може бути впроваджено у клінічну практику неврологів. Одним із ключових напрямів є необхідність мультидисциплінарного підходу, який передбачає співпрацю невролога з гастроентерологом, терапевтом та дієтологом. Це сприяє цілісному оцінюванню стану пацієнта з акцентом на виявлення супутньої патології шлунково-кишкового тракту, яка часто є значущим чинником у патогенезі мігрені.

Також лабораторні аналізи, які включають визначення рівнів гомоцистеїну, фолієвої кислоти, серотоніну та вітаміну Д є актуальними показниками для мігрені. Ці біомаркери відіграють ключову роль у патофізіології мігрені, а їх корекція дозволяє знизити ризик хронізації захворювання. Особливу увагу слід приділити дослідженню мікробіоти кишківника, зокрема наявності дисбіозу та змін у популяції мікроорганізмів, які можуть впливати на нейроімунні та нейрометаболічні процеси. Інтеграція цих даних в обстеження пацієнтів з мігренню дозволяє врахувати індивідуальні особливості захворювання та визначити найбільш ефективні терапевтичні стратегії.

Рекомендується використовувати харчові щоденники для виявлення індивідуальних тригерів мігрені, таких як пропуски прийомів їжі, споживання шоколаду, алкоголю, цитрусових чи жирної їжі. Такий підхід є простим, доступним та високоефективним для зменшення частоти та інтенсивності нападів. Водночас використання елімінаційної дієти з виключенням виявлених тригерів та епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою,

забезпечує зниження інтенсивності больового синдрому, поліпшення психоемоційного стану та підвищення якості життя пацієнтів.

Пацієнтам, які перенесли COVID-19, слід проводити розширене обстеження з урахуванням їх психоемоційного стану, що дозволяє своєчасно виявляти тривогу чи депресію, коригувати терапію та знижувати частоту нападів. У таких випадках особливо важливо зменшити потребу у використанні антимігренозних препаратів, що зменшує ризик лікарсько-індукованого головного болю.

Таким чином, отримані дані обґрунтовують необхідність інтегрованого підходу до діагностики та профілактики мігрені, який базується на врахуванні клінічних, лабораторних, нейропсихологічних та дієтологічних аспектів. Застосування персоналізованих стратегій з урахуванням мікробіоти кишківника, психоемоційного стану пацієнта та харчових звичок сприяє не лише ефективній профілактиці, але й суттєвому покращенню якості життя пацієнтів з мігренню.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
2. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Braz J Psychiatry*. 2012;35(4):416–431. doi:10.1590/1516-4446-2012-1048.
3. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50–55.
4. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: the ID migraine validation study. *Neurology*. 2003;61(3):375–382. doi:10.1212/01.WNL.0000078940.53438.83.
5. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2018;2(3):e088. Published 2018 Mar 23. doi:10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088.
6. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20–S28. doi:10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
7. Di Lorenzo C, Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Evangelista M, Sirianni G, et al. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. *J Headache Pain*. 2016;17(1):58. doi:10.1186/s10194-016-0650-9.

8. Steiner T, Stovner L, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1). doi:10.1186/s10194-018-0846-2.
9. Kyu H, Abate D, Abate K, Abay S, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–1922. doi:10.1016/s0140-6736(18)32335-3.
10. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76–87. doi:10.1016/s1474-4422(16)30293-9.
11. Ferrari MD, Klever R, Terwindt G, Ayata C, van den Maagdenberg A. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):65–80. doi:10.1016/s1474-4422(14)70220-0.
12. Aurora S, Brin M. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2016;57(1):109–125. doi:10.1111/head.12999.
13. Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen M, Bamford C, Kelley N, et al. Management of Adults With Acute Migraine in the Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. *Headache*. 2016;56(6):911–940. doi:10.1111/head.12835.
14. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 1. *Headache*. 2016;56(9):1543–1552. doi:10.1111/head.12953.
15. Yadav R, Kalita J, Misra U. A Study of Triggers of Migraine in India. *Pain Med*. 2010;11(1):44–47. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x.

16. Abu-Salameh I, Plakht Y, Ifergane G. Migraine exacerbation during Ramadan fasting. *J Headache Pain*. 2010;11(6):513–517. doi:10.1007/s10194-010-0242-z.
17. Bektas H, Karabulut H, Doganay B, Acar B. Allergens might trigger migraine attacks. *Acta Neurol Belg*. 2016;117(1):91–95. doi:10.1007/s13760-016-0645-y.
18. Saglam O. The Role of Lifestyle Modifications in the Management of Migraine Associated Vertigo. *J Clin Anal Med*. 2015;6(6). doi:10.4328/jcam.2433.
19. Park J, Chu M, Kim J, Park S, Cho S. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149577. doi:10.1371/journal.pone.0149577.
20. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015.
21. Dinan T, Cryan J. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):77-89. doi:10.1016/j.gtc.2016.09.007.
22. Cámara-Lemarroy C, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8149. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8149.
23. van Hemert S, Breedveld A, Rovers J, Vermeiden J, Witteman B, Smits M, de Roos N. Migraine associated with gastrointestinal disorders: Review of the literature and clinical implications. *Front Neurol*. 2014;5:241. doi:10.3389/fneur.2014.00241.
24. Bastiaanssen T, Cowan C, Claesson M, Dinan T, Cryan J. Making sense of the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;22(1):37-52. doi:10.1093/ijnp/pyy067.

25. Ma Q, Xing C, Long W, Wang H, Liu Q, Wang R. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):53. doi:10.1186/s12974-019-1434-3.
26. Cusotto S, Sandhu K, Dinan T, Cryan J. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: A behavioural perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2018;51:80-101. doi:10.1016/j.yfrne.2018.04.002.
27. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4121. doi:10.3390/ijms20174121.
28. Gazerani P. Migraine and diet. *Nutrients*. 2020;12(6):1658. doi:10.3390/nu12061658.
29. Arzani M, Jahromi S, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain axis and migraine headache: A comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):37. doi:10.1186/s10194-020-1078-9.
30. Jenkins K, McCauley D, Heffron R, Stephan H, Rehner R. Energy justice: A conceptual review. *Energy Res Social Sci*. 2016;11:174-182. doi:10.1016/j.erss.2015.10.004.
31. Naghibi M, Day R, Stone S, Harper A. Probiotics for the prophylaxis of migraine: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Med*. 2019;8(9):1441. doi:10.3390/jcm8091441.
32. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson E, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-628. doi:10.1038/nature25979.
33. Gazerani P, Fuglsang R, Pedersen J, Sørensen J, Kjeldsen J, Yassin H, Nedergaard B. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2018;35(4):715-723. doi:10.1080/03007995.2018.1519503.

34. RazeghiJahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M. Association of diet and headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):34. doi:10.1186/s10194-019-1057-1.
35. Gross E, Klement R, Schoenen J, D'Agostino D, Fischer D. Potential protective mechanisms of ketone bodies in migraine prevention. *Nutrients*. 2019;11(4):811. doi:10.3390/nu11040811.
36. Fila M, Chojnacki C, Chojnacki J, Blasiak J. Is an “epigenetic diet” for migraines justified? The case of folate and DNA methylation. *Nutrients*. 2019;11(11):2763. doi:10.3390/nu11112763.
37. Hardy T, Tollefsbol T. Epigenetic diet: Impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011;3(4):503-518. doi:10.2217/epi.11.71.
38. Fila M, Pawłowska E, Blasiak J. Mitochondria in migraine pathophysiology – does epigenetics play a role? *Arch Med Sci*. 2019;15(4):944-956. doi:10.5114/aoms.2019.86061.
39. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, et al. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. *J Headache Pain*. 2016;17(1):33. doi:10.1186/s10194-016-0652-7.
40. Soda K. Polyamine metabolism and gene methylation in conjunction with one-carbon metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3106. doi:10.3390/ijms19103106.
41. Moore K, Hughes C, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(2):152-163. doi:10.1017/S0029665117004177.

42. Isobe C, Terayama Y. A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura. *Headache*. 2010;50(10):1561-1569. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x.
43. Shaik M, Tan H, Kamal M, Gan S. Do folate, vitamins B6 and B12 play a role in the pathogenesis of migraine? The role of pharmacoepigenomics. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(5):828-835. doi:10.2174/18715273113129990112.
44. Gazerani P. Current evidence on the role of epigenetic mechanisms in migraine: The way forward to precision medicine. *OBM Genet*. 2018;2(4):40. doi:10.21926/obm.genet.1804040.
45. Gross E, Klement R, Schoenen J, D'Agostino D, Fischer D. Potential protective mechanisms of ketone bodies in migraine prevention. *Nutrients*. 2019;11(4):811. doi:10.3390/nu11040811.
46. Gross E, Putananickal N, Orsini A, Schmidt S, Vogt D, Cichon S, et al. Efficacy and safety of exogenous ketone bodies for preventive treatment of migraine: A study protocol for a single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Trials*. 2019;20(1):238. doi:10.1186/s13063-018-3120-7.
47. Di Lorenzo C, Pinto A, Ienca R, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, et al. A randomized double-blind, cross-over trial of very low-calorie diet in overweight migraine patients: A possible role for ketones?. *Nutrients*. 2019;11(8):1742. doi:10.3390/nu11081742.
48. Lukacs M, Tajti J, Fulop F, Toldi J, Edvinsson L, Vecsei L. Migraine, neurogenic inflammation, drug development - pharmacochemical aspects. *Curr Med Chem*. 2017;24(33):3761-3775. doi:10.2174/0929867324666170712163437.
49. Seo J, Park S. Vitamin D deficiency and its correlates in migraine patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(3):345-350. doi:10.4103/aian.aian_229_19.

50. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, Ahmadi Z, RasekhMagham R, Haghighi S. Vitamin D in migraine headache: A comprehensive review on literature. *Neurol Sci.* 2019;40(12):2459-2477. doi:10.1007/s10072-019.
51. Ghorbani Z, Rafiee P, Fotouhi A, et al. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Headache Pain.* 2020;21(1). doi:10.1186/s10194-020-01090-w.
52. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: Role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache.* 2017; 57:47-55. doi:10.1111/head.13081.
53. Iyengar S, Johnson K, Ossipov M, Aurora S. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache.* 2019;59(5):659-681. doi:10.1111/head.13529.
54. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol.* 2018;40(3):301-314. doi:10.1007/s00281-018-0676-y.
55. Gaul C, Diener HC, Danesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium, and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain.* 2015;16(1). doi:10.1186/s10194-015-0516-6.
56. Goschorska M, Gutowska I, Baranowska-Bosiacka I, et al. The use of antioxidants in the treatment of migraine. *Antioxidants.* 2020;9(2):116. doi:10.3390/antiox9020116.
57. D'Onofrio F, Raimo S, Spitaleri D, Casucci G, Bussone G. Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis. *Neurol Sci.* 2017;38(S1):117-120. doi:10.1007/s10072-017-2901-1.

58. Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine: A summary of existing guidelines for use. *Headache*. 2016;56(4):808-816. doi:10.1111/head.12789.
59. Guilbot A, Bangratz M, AitAbdellah S, Lucas C. A combination of coenzyme Q10, feverfew, and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12906-017-1933-7.
60. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *J Res Med Sci*. 2014 Nov;19(11):1041-5.
61. Lea R, et al. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(6):422-428. doi:10.1097/FPC.0b013e32832af5a3.
62. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, et al. Mitochondrial (Dys)function and insulin resistance: From pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Front Physiol*. 2019; 10:532. doi:10.3389/fphys.2019.00532.
63. Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: A web-based survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):115.
64. May A, Schulte L. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms, and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:455-464. doi:10.1038/nrneurol.2016.93.
65. Aguggia M, Saracco MG. Pathophysiology of migraine chronification. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 1): S15-S17. doi:10.1007/s10072-010-0264-y.
66. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache J Head Face Pain*. 2009;49(9):1378-1386. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x.

67. Lui JZ, Young NP, Ebbert JO, Rosedahl JK, Philpot LM. Loneliness and migraine self-management: A cross-sectional assessment. *J Prim Care Community Health*. 2020; 11:2150132720924874. doi:10.1177/2150132720924874.
68. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the COVID-19 pandemic: Immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3165. doi:10.3390/ijerph17093165.
69. Rodríguez-Rey R, Garrido-Hernansaiz H, Collado S. Psychological impact and associated factors during the initial stage of the coronavirus (COVID-19) pandemic among the general population in Spain. *Front Psychol*. 2020; 11:1540.
70. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: Influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain*. 2005;118(3):319-326. doi:10.1016/j.pain.2005.09.010.
71. Sevillano-Garcia MD, Manso-Calderon R, Cacabelos-Perez P. Comorbidity in migraine: Depression, anxiety, stress, and insomnia. *Rev Neurol*. 2007;45(7):400.
72. Parodi IC, Poeta MG, Assini A, et al. Impact of quarantine due to COVID infection on migraine: A survey in Genova, Italy. *Neurol Sci*. 2020. doi:10.1007/s10072-020-04543-x.
73. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5.
74. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022;54(2):102208. doi:10.1016/j.aprim.2021.102208.

75. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111557. doi:10.1016/j.biopha.2021.111557.
76. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and therapy of associated features of migraine. *Cells.* 2022;11(17):2767. doi:10.3390/cells11172767.
77. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1866-1876. doi:10.1056/NEJMra1915327.
78. Sutherland H, Albury C, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain.* 2019;20(1):72. doi:10.1186/s10194-019-1017-9.
79. Hindiyyeh N, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache.* 2020;60(7):1300–1316. doi: 10.1111/head.13836.
80. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients.* 2020;12(6):1658. doi: 10.3390/nu12061658.
81. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O’Callaghan N, Lionetti L, Luscombe-Marsh NM. Mitochondrial (Dys) function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. *Front Physiol.* 2019;10:532. doi: 10.3389/fphys.2019.00532.
82. Cioffi F, Senese R, Lasala P, Ziello A, Mazzoli A, Crescenzo R, Liverini G, Lanni A, Goglia F, Iossa S. Fructose-Rich Diet Affects Mitochondrial DNA Damage and Repair in Rats. *Nutrients.* 2017;9:323. doi: 10.3390/nu9040323.
83. Fila M, Chojnacki C, Chojnacki J, Blasiak J. Is an "Epigenetic Diet" for Migraines Justified? The Case of Folate and DNA Methylation. *Nutrients.* 2019;11(11):2763. doi: 10.3390/nu11112763.

84. Ganesan A. Multitarget Drugs: An Epigenetic Epiphany. *ChemMedChem*. 2016;11:1227–1241. doi: 10.1002/cmdc.201500394.
85. Lan X, Field MS, Stover PJ. Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2018;10:e1426. doi: 10.1002/wsbm.1426.
86. Field MS, Kamynina E, Chon J, Stover PJ. Nuclear Folate Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2018;38:219–243. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034441.
87. Soda K. Polyamine Metabolism and Gene Methylation in Conjunction with One-Carbon Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19:3106. doi: 10.3390/ijms19103106.
88. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and Epigenetics: An Interplay of Dietary Methyl Donors, One-Carbon Metabolism and DNA Methylation. *J Nutr Biochem*. 2012;23:853–859. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.003.
89. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, Nutrition and the Ageing Brain: Current Evidence and New Directions. *Proc Nutr Soc*. 2018;77:152–163. doi: 10.1017/S0029665117004177.
90. Balashova OA, Visina O, Borodinsky LN. Folate Action in Nervous System Development and Disease. *Dev Neurobiol*. 2018;78:391–402. doi: 10.1002/dneu.22579.
91. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci*. 2019;20:867. doi: 10.3390/ijms20040867.
92. Siennicka A, Zuchowski M, Chelstowski K, Cnotliwy M, Clark JS, Jastrzebska M. Homocysteine-Enhanced Proteolytic and Fibrinolytic Processes in Thin Intraluminal Thrombus and Adjacent Wall of Abdominal Aortic Aneurysm: Study In Vitro. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3205324. doi: 10.1155/2018/3205324.

93. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An International Study to Assess Reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Score. *Neurology*. 1999;53:988–994. doi: 10.1212/WNL.53.5.988.
94. Lea R, et al. The Effects of Vitamin Supplementation and MTHFR (C677T) Genotype on Homocysteine-Lowering and Migraine Disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(6):422–8. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832af5a3.
95. Stewart WF, et al. Validity of an Illness Severity Measure for Headache in a Population Sample of Migraine Sufferers. *Pain*. 1999;79(2–3):291–301. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00181-X.
96. Christensen A, Dixon J, Juel K, Ekholm O, Rasmussen T, Borregaard B, Mols R, Thrysøe L, Thorup C, Berg S. Psychometric Properties of the Danish Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients with Cardiac Disease: Results from the DenHeart Survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):9. doi: 10.1186/s12955-019-1264-0.
97. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, Smith M, Griffiths L. The Effect of 1 mg Folic Acid Supplementation on Clinical Outcomes in Female Migraine with Aura Patients. *J Headache Pain*. 2016;17(1):60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.
98. Isobe C, Terayama Y. A Remarkable Increase in Total Homocysteine Concentrations in the CSF of Migraine Patients with Aura. *Headache*. 2010;50:1561–1569. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x.

99. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association Between Serum Levels of Homocysteine with Characteristics of Migraine Attacks in Migraine with Aura. *J Res Med Sci*. 2014;19:1041–1045.
100. Meijers JM, Schueren MAVB-DV, Schols JM, Soeters PB, Halfens RJG. Defining Malnutrition: Mission or Mission Impossible? *Nutrients*. 2010;26:432–440. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.012.
101. Andreou AP, Pereira AD. Migraine headache pathophysiology. *Handb Clin Neurol*. 2023;198:61-69. doi: 10.1016/B978-0-12-823356-6.00018-4.
102. Collaborators GBDH. Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954–976.
103. Gazerani P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Feb 11;17:435-451. doi: 10.2147/NDT.S282565.
104. Akbari N, Hormati A, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Mousavi-Aghdas SA, Golzari SE. Migraine, dyspepsia, and *Helicobacter pylori*: Zeroing in on the culprit. *Iran J Neurol*. 2019;18(1):19-24.
105. Lebowhl B, Roy A, Alaedini A, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of headache-related healthcare visits in patients with celiac disease: A population-based observational study. *Headache*. 2016;56(5):849-858. doi: 10.1111/head.12784.
106. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, Ouchchane L, Goutte M, Dapoigny M, Dallel R, Guttman A, Clavelou P, Buisson A. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2017;21(9):1550-1560. doi: 10.1002/ejp.1056.
107. De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes*. 2014;5(3):419-429. doi: 10.4161/gmic.29417.

108. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619-6629.
109. Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Pract*. 2010;10(3):228-234.
110. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am*. 2001;85:911-941. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70351-5.
111. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *J Res Med Sci*. 2014;19:1041-1045.
112. Spekker E, Nagy-Grócz G. All Roads Lead to the Gut: The Importance of the Microbiota and Diet in Migraine. *Neurol Int*. 2023 Sep 13;15(3):1174-1190. doi: 10.3390/neurolint15030073.
113. Nguyen KV, Schytz HW. The Evidence for Diet as a Treatment in Migraine-A Review. *Nutrients*. 2024 Oct 9;16(19):3415. doi: 10.3390/nu16193415.
114. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, Smith M, Griffiths L. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. *J Headache Pain*. 2016;17(1):60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.
115. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol*. 2019;26:588-595. doi: 10.1111/ene.13861.
116. Tan HK, Yates E, Lilly K, Dhanda AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol*. 2020;12:332-349. doi: 10.4254/wjh.v12.i7.332.

117. Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary application. *PLoS One*. 2016;11:e0149577.
118. Matias-Guiu J, Fernandez C, Porta-Etessam J, Mateos V, Diaz-Insa S. Factors associated with the differences in migraine prevalence rates between Spanish regions. *Sci World J*. 2014;2014:323084.
119. Wang J, Huang Q, Li N, Tan G, Chen L, Zhou J. Triggers of migraine and tension-type headache in China: A clinic-based survey. *Eur J Neurol*. 2013;20:689-696.
120. Wiley KD, Gupta M. StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC; Treasure Island, FL, USA: 2021. Vitamin B1 thiamine deficiency.
121. Henssen D, Kluin SJP, Kleerebezem J, Van Cappellen van Walsum AM, Mulleners WM, Vissers K. White matter changes in the trigeminal spinal tract in chronic migraineurs: An ex vivo study combining ultra-high field diffusion tensor imaging and polarized light imaging microscopy. *Pain*. 2021. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002424.
122. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The ambiguous role of caffeine in migraine headache: From trigger to treatment. *Nutrients*. 2020;12:2259. doi: 10.3390/nu12082259.
123. Al-Shimmery EK. Precipitating and relieving factors of migraine headache in 200 Iraqi Kurdish patients. *Oman Med J*. 2010;25:212-217.
124. Rockett FC, de Oliveira VR, Castro K, Chaves ML, Perla Ada S, Perry ID. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutr Rev*. 2012 Jun;70(6):337-356. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00468.x.

125. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, Zukerman E, Zukerman-Guendler V, Mercante JP, Masruha MR, Vieira DS, Peres MF. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3A):494-499. doi: 10.1590/s0004-282x2008000400011.
126. Scharff L, Turk DC, Marcus DA. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache*. 1995 Jul-Aug;35(7):397-403. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507397.x.
127. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: A study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987 Apr;27(4):191-196. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2704191.x.
128. Yadav RK, Kalita J, Misra UK. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010 Jan;11(1):44-47. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x.
129. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: The Daisen study. *Headache*. 2004 Jan;44(1):8-19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04004.x.
130. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):829-37. doi: 10.1177/0333102410361404.
131. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M, School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):106. doi: 10.1186/s10194-019-1057-1.
132. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, Smith M, Griffiths L. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in

female migraine with aura patients. *J Headache Pain*. 2016;17(1):60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.

133. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol*. 2019;26:588-95. doi: 10.1111/ene.13861.

134. Tan HK, Yates E, Lilly K, Dhanda AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol*. 2020;12:332-49. doi: 10.4254/wjh.v12.i7.332.

135. Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary application. *PLoS One*. 2016;11:e0149577.

136. Matias-Guiu J, Fernandez C, Porta-Etessam J, Mateos V, Diaz-Insa S. Factors associated with the differences in migraine prevalence rates between Spanish regions. *Sci World J*. 2014;2014:323084.

137. Kalita J, Laskar S, Sachan A. Topographic localization of migraine triggers and its association with headache frequency and severity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023 Jul;230:107794. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107794.

138. Farzin K, Kheiltash A, Tafakhori A, Nakhjiri NE, Sabet MS, Nayeri ND. The effectiveness of agomelatine on headache severity and frequency in episodic migraine without aura; a parallel randomized controlled trial study. *BMC Neurol*. 2024 Jan 2;24(1):2. doi: 10.1186/s12883-023-03516-9.

139. Henssen D, Kluin SJ, Kleerebezem J, Van Cappellen van Walsum AM, Mulleners WM, Vissers K. White matter changes in the trigeminal spinal tract in chronic migraineurs: An ex vivo study combining ultra-high field diffusion tensor imaging and polarized light imaging microscopy. *Pain*. 2021; doi: 10.1097/j.pain.0000000000002424.

140. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The ambiguous role of caffeine in migraine headache: From trigger to treatment. *Nutrients*. 2020;12:2259. doi: 10.3390/nu12082259.
141. Al-Shimmery EK. Precipitating and relieving factors of migraine headache in 200 Iraqi Kurdish patients. *Oman Med J*. 2010;25:212-7.
142. Rockett FC, de Oliveira VR, Castro K, Chaves ML, Perla Ada S, Perry ID. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutr Rev*. 2012 Jun;70(6):337-56. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00468.x.
143. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, Zukerman E, Zukerman-Guendler V, Mercante JP, Masruha MR, Vieira DS, Peres MF. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3A):494-9. doi: 10.1590/s0004-282x2008000400011.
144. Scharff L, Turk DC, Marcus DA. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache*. 1995 Jul-Aug;35(7):397-403. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507397.x.
145. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: A study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987 Apr;27(4):191-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2704191.x.
146. Yadav RK, Kalita J, Misra UK. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010 Jan;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x.
147. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: The Daisen study. *Headache*. 2004 Jan;44(1):8-19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04004.x.

148. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):829-37. doi: 10.1177/0333102410361404.
149. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M, School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):106. doi: 10.1186/s10194-019-1057-1.
150. Łukaszyk E, Bień-Barkowska K, Bień B. Cognitive functioning of geriatric patients: Is hypovitaminosis D the next marker of cognitive dysfunction and dementia? *Nutrients*. 2018;10:1104. doi: 10.3390/nu10081104.
151. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci*. 2007;25:227–232. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2007.02.001.
152. Cui X, Pelekanos M, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon. *Neurosci Lett*. 2010;486:220–223. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.017.
153. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
154. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):228–229. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8.
155. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. 2020;87:40–48. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028.

156. Rodríguez-Rey R, Garrido-Hernansaiz H, Collado S. Psychological impact and associated factors during the initial stage of the coronavirus (COVID-19) pandemic among the general population in Spain. *Front Psychol.* 2020;11:1540. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01540.
157. Gruber J, Prinstein MJ, Clark LA, Rottenberg J, Abramowitz JS, Albano AM, et al. Mental health and clinical psychological science in the time of COVID-19: challenges, opportunities, and a call to action. *Am Psychol.* 2020. doi: 10.1037/amp0000707.
158. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00128.
159. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
160. Kipnis J. Immune system: the “seventh sense.” *J Exp Med.* 2018;215(2):397–398. doi: 10.1084/jem.20180031.
161. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020;60(5):1–7. doi: 10.1111/head.13856.
162. Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs EM, Bovim G, Stovner LJ, White LR. Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia.* 2009;29(3):365–372. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01701.x.
163. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache.* 2009;49(9):1378–1386. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x.

164. Santos IS, Griep RH, Alves MGM, Goulart AC, Lotufo PA, Barreto SM, et al. Job stress is associated with migraine in current workers: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Eur J Pain*. 2014;18(9):1290–1297. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.489.x.
165. Martin PR. Stress and primary headache: review of the research and clinical management. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(7):45. doi: 10.1007/s11916-016-0576-6.
166. Deniz O, Aygül R, Koçak N, Orhan A, Kaya MD. Precipitating factors of migraine attacks in patients with migraine with and without aura. *Pain Clin*. 2004;16(4):451–456. doi: 10.1163/1568569042664459.
167. Saadat S, Rawtani D, Hussain CM. Environmental perspective of COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;728:138870. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138870.
168. Peçanha T, Goessler KF, Roschel H, Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(6):H1441–6. doi: 10.1152/ajpheart.00315.2020.
169. Shultz JM, Cooper JL, Baingana F, Oquendo MA, Espinel Z, Althouse BM, et al. The role of fear-related behaviors in the 2013–2016 West Africa Ebola virus disease outbreak. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(11):89. doi: 10.1007/s11920-016-0727-1.
170. Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, Klein BC, Minen MT, Halker Singh RB. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical pearls and plea to insurers. *Headache*. 2020;60:833–42. doi: 10.1111/head.13810.

171. Gautam M, Thakrar A, Akinyemi E, Mahr G. Current and future challenges in the delivery of mental healthcare during COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020. doi: 10.1007/s42399-020-00348-3.
172. Verhagen IE, van Casteren DS, de Vries Lentsch S, Terwindt GM. Effect of lockdown during COVID-19 on migraine: a longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41:865–70. doi: 10.1177/0333102420981739.
173. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: the ID migraine validation study. *Neurology*. 2003;61(3):375–82. doi: 10.1212/01.WNL.0000078940.53438.83.
174. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *J Res Med Sci*. 2014;19:1041–45.
175. Lea R, et al. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(6):422–28. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832af5a3.
176. Rajapakse T, Gantenbein AR. Nutraceuticals in migraine. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:125-144. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00001-X.
177. Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: A web-based survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):115.
178. May A, Schulte L. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:455–64. doi: 10.1038/nrneurol.2016.93.

179. Aguggia M, Saracco MG. Pathophysiology of migraine chronification. *Neurol Sci.* 2010;31(Suppl 1):S15–S17. doi: 10.1007/s10072-010-0264-y.
180. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache J Head Face Pain.* 2009;49(9):1378–86. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x.
181. Lui JZ, Young NP, Ebbert JO, Rosedahl JK, Philpot LM. Loneliness and migraine self-management: a cross-sectional assessment. *J Prim Care Community Health.* 2020;11:2150132720924874. doi: 10.1177/2150132720924874.
182. Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, Roma P. A nationwide survey of psychological distress among italian people during the COVID-19 pandemic: immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3165. doi: 10.3390/ijerph17093165.
183. Rodríguez-Rey R, Garrido-Hernansaiz H, Collado S. Psychological impact and associated factors during the initial stage of the coronavirus (COVID-19) pandemic among the general population in Spain. *Front Psychol.* 2020;11:1540.
184. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain.* 2005;118(3):319–26. doi: 10.1016/j.pain.2005.09.010.
185. Sevillano-Garcia MD, Manso-Calderon R, Cacabelos-Perez P. Comorbidity in the migraine: depression, anxiety, stress and insomnia. *Rev Neurol.* 2007;45(7):400.
186. Parodi IC, Poeta MG, Assini A, et al. Impact of quarantine due to COVID infection on migraine: a survey in Genova, Italy. *Neurol Sci.* 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04543-x.

187. Gonzalez-Martinez A, Planchuelo-Gómez Á, Guerrero ÁL, García-Azorín D, Santos-Lasaosa S, Navarro-Pérez MP, Odriozola-González P, Irurtia MJ, Quintas S, de Luis-García R, Gago-Veiga AB. Evaluation of the Impact of the COVID-19 Lockdown in the Clinical Course of Migraine. *Pain Med*. 2021 Sep 8;22(9):2079-2091. doi: 10.1093/pm/pnaa449.
188. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):87. Published 2022 Dec 21. doi:10.3390/ijms24010087.
189. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit?. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(7):438-443.
190. Jiao X, Wang L, Wei Z, Liu B, Liu X, Yu X. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats. *Immunol Lett*. 2019;212:98-105. doi:10.1016/j.imlet.2019.06.012.
191. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, et al. Vitamin D3 might improve headache characteristics and protect against inflammation in migraine: a randomized clinical trial. *Neurol Sci*. 2020;41(5):1183-1192. doi:10.1007/s10072-019-04220-8.
192. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Vitamin D serum levels in patients with migraine: A meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(7-8):560-570. doi:10.1016/j.neurol.2019.12.008.
193. Hu C, Fan Y, Wu S, Zou Y, Qu X. Vitamin D supplementation for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med*. 2021;50:784-788. doi:10.1016/j.ajem.2021.07.062.
194. Patel U, Kodumuri N, Malik P, et al. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):407. Published 2019 Jul 25. doi:10.3390/medicina55080407.

195. Rebecchi V, Gallo D, Princiotta Cariddi L, et al. Vitamin D, Chronic Migraine, and Extracranial Pain: Is There a Link? Data From an Observational Study. *Front Neurol.* 2021;12:651750. Published 2021 May 13. doi:10.3389/fneur.2021.651750.
196. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martami F, Seifishahpar M. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. *Headache.* 2018;58(10):1530-1540. doi:10.1111/head.13423.
197. Buettner C, Burstein R. Association of statin use and risk for severe headache or migraine by serum vitamin D status: a cross-sectional population-based study. *Cephalalgia.* 2015;35(9):757-766. doi:10.1177/0333102414559733.
198. Das S, Roy A, Behera SK, et al. Effects of Vitamin D on Migraine: A Meta-Analysis. *Neurol India.* 2023;71(4):655-661. doi:10.4103/0028-3886.383862.
199. Bhattacharjee D, McAllister KN, Sorg JA. Germinants and Their Receptors in Clostridia. *J Bacteriol.* 2016;198(20):2767-2775. doi:10.1128/JB.00405-16.
200. Xu Z, Shi L, Jiang. Acetic and Propionic Acids. In: *Comprehensive Biotechnology.* 2nd ed. Vol 3. Elsevier; 2011:189-199. doi:10.1016/B978-0-08-088504-9.00162-8.
201. Tugba O, Senem K. Polyphenols, Bioavailability and Potency. In: *Comprehensive Gut Microbiota.* Elsevier; 2022:3-19. doi:10.1016/B978-0-12-819265-8.00061-9.
202. Gardiner BJ, Tai AY, Kotsanas D, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Eggerthella lenta* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2015;53(2):626-635. doi:10.1128/JCM.02926-14.
203. Das AP, Kumar PS, Swain S. Recent advances in biosensor based endotoxin detection. *Biosens Bioelectron.* 2014;51:62-75. doi:10.1016/j.bios.2013.07.020.

204. Ioannidou E, Tsakiris C, Goulis DG, Christoforidis A, Zafeiriou D. The association of serum vitamin D concentrations in paediatric migraine. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;47:60-66. doi:10.1016/j.ejpn.2023.09.007.
205. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, et al. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 2023;24(1):12. doi:10.1186/s10194-023-01547-8.
206. Zhang N, Robbins MS. Migraine. *Ann Intern Med*. 2023;176(1):ITC1-ITC16. doi:10.7326/AITC202301170.
207. Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD, et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *J Headache Pain*. 2023;24(1):92. doi:10.1186/s10194-023-01614-0.
208. Cuciureanu DI, Bistriceanu CE, Vulpoi GA, et al. Migraine Comorbidities. *Life (Basel)*. 2024;14(1):74. doi:10.3390/life14010074.
209. Gazerani P, Papetti L, Dalkara T, et al. The Brain, the Eating Plate, and the Gut Microbiome: Partners in Migraine Pathogenesis. *Nutrients*. 2024;16(14):2222. doi:10.3390/nu16142222.
210. Qu K, Li MX, Gan L, et al. To analyze the relationship between gut microbiota, metabolites and migraine: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024;15:1325047. doi:10.3389/fmicb.2024.1325047.
211. Wang D, Liu X, Shi S, et al. Gut microbiota and metabolite variations in a migraine mouse model. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1322059. doi:10.3389/fcimb.2023.1322059.
212. Gazerani P. Diet and migraine: what is proven? *Curr Opin Neurol*. 2023;36(6):615-621. doi:10.1097/WCO.0000000000001204.

213. Ornello R, Zelli V, Compagnoni C, et al. MicroRNA profiling in women with migraine: effects of CGRP-targeting treatment. *J Headache Pain*. 2024;25(1):80. doi:10.1186/s10194-024-01787-2.
214. Tian S, Yu X, Wu L, et al. Vitamin B6 and folate intake are associated with lower risk of severe headache or migraine in adults: An analysis based on NHANES 1999-2004. *Nutr Res*. 2024;121:51-60. doi:10.1016/j.nutres.2023.11.008.
215. Luwen H, Ping C, Qing-Rong O, et al. Association between serum folate levels and migraine or severe headaches: A nationwide cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(45):e40458. doi:10.1097/MD.00000000000040458.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Список опублікованих праць за темою дисертації

1.Копчак ОО, Гриценко ОЄ. (2021). Роль дієти у профілактиці нападів мігрені.Запорізький медичний журнал. 2021;23(6):861-871. doi:10.14739/2310-1210.2021.6.224601.(Фахове видання України).

2.Гриценко ОЄ, Копчак ОО. (2023). Вплив елімінаційної дієти в профілактиці головного болю при мігрені. Міжнар. невролог. журн. 2023;19(1):18-23. doi:10.22141/2224-0713.19.1.2023.99. (Фахове видання України).

3. Kopchak OO, Hrytsenko OY, Pulyk OR. Peculiarities of the gut microbiota in patients with migraine comparing to healthy individuals. Wiad Lek. 2022;75(9 Pt 2):2218-2221. doi:10.36740/WLek202209207. (Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).

4. Копчак ОО, Гриценко ОЄ. (2022). Вплив епігенетичної дієти на пацієнтів з мігренню. Укр. невролог. журн. 2022;(3-4):34-38. doi:10.30978/UNJ2022-3-34 (Фахове видання України).

5. Kopchak OO, Hrytsenko OYe. Influence of an epigenetic diet on migraine patients. Ro J Neurol. 2022;21(4):311-314. doi:10.37897/RJN.2022.4.7. (Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).

6. Гриценко ОЄ, Копчак ОО. (2024). Клінічна характеристика пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну Д Міжнар. невролог. журн. 2024;20(6):316-320. doi:10.22141/2224-0713.20.6.2024.1108. (Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).

7. Hrytsenko O, Kopchak O, Kozyk M, Strubchevska K. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with migraine. SAGE Open Med. 2023;11:20503121231170726. doi:10.1177/20503121231170726. (Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).

Додаток 2. Апробація результатів за темою дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на:

-XIII НАЦІОНАЛЬНОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «Поліпшення харчування для здоров'я 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 відбулася 17-18 березня 2023 року в м. Харків у вигляді доповіді на тему « Місце елімінаційної дієти в терапії мігрені»,

-Участь у VIII Міжнародній науково-практичній конференції «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT» 26-28 січня 2022 року Чикаго, США у вигляді доповіді на тему «Особливості складу мікробіоти кишківника у 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» .

Додаток 3. Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
професор С.В. Земсков
« 20 » _____ 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація профілактичного лікування пацієнтів з мігренню
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.
Винахідники: Гриценко О.Є., Копчак О.О.
3. **Джерело інформації:**

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>.

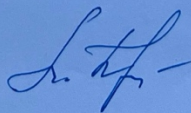
Kopchak OO, Hrytsenko OYe. Influence of an epigenetic diet on migraine patients. Ro J
Neurol. 2022;21(4):311-4. doi:10.37897/RJN.2022.4.7

4. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет»

5. **Термін впровадження:** лютий-березень 2023, протокол №12 від 09.02.2023р.
6. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів з дисципліни «Неврологія», лікарів-інтернів зі спеціальності «Медицина»
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріям викладеними у джерелі інформації:** підвищення освітнього та наукового рівня підготовки студентів та лікарів-інтернів з теми: «Головний біль. Мігрень».
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів, лікарів-інтернів з дисципліни «Неврологія» при проведенні практичних занять.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології
НМУ імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор



М.М. Прокопів

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
ДНУ «Центр інноваційних медичних
технологій НАН України»
Доктор мед. н., професор
Годуров І.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** профілактичне лікування пацієнтів з мігренню з використанням епігенетичної дієти
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.
Винахідники: Гриценко О.Є., Копчак О.О.
3. **Джерело інформації:**

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 OO, 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

4. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет»
5. **Термін впровадження:** січень -лютий 2023
6. **Галузь застосування:** лікувальний процес та підготовка лікарів-інтернів
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріям викладеними у джерелі інформації:** Оптимізація профілактичних методів лікування пацієнтів з мігренню, базуючись на засадах епігенетичної дієти
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання епігенетичної дієти в профілактичному лікуванні пацієнтів з мігренню. Лекція для лікарів-інтернів на тему: « Вплив епігенетичної дієти щодо профілактики нападів мігрені у хворих» (тривалість 45 хв.)

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка відділення
неврології та реабілітації ДНУ
«Центр інноваційних медичних технологій»
заслужений лікар України

Червиць Г.К.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Ректор ДВНЗ
“Ужгородський національний університет”
д. мед. н., професор Смоланка В.І.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Порівняльна характеристика стану мікробіому кишківника у пацієнтів з мігренню та здорових осіб, вплив виявлених змін у пацієнтів з мігренню на частоту та інтенсивність нападів головного болю, психоемоційний стан та якість життя.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.
Винахідники: Гриценко О.Є., Копчак О.О.
3. **Джерело інформації:**
Kopchak O, Hrytsenko O. FEATURE OF GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH MIGRAINE AND HEALTHY INDIVIDUALS. *Georgian Med News*. 2022 Jun;(327):13-17. PMID: 35959927.
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>
4. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет»
5. **Термін впровадження:** листопад-грудень 2022
6. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки лікарів-інтернів з фаху «Неврологія»
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріям викладеними у джерелі інформації:** підвищення освітнього та наукового рівня підготовки лікарів-інтернів факультету післядипломної освіти з теми: «Головний біль. Мігрень».
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-інтернів з фаху «Неврологія»: лекція на тему «Характеристика стану мікробіому кишківника у пацієнтів з мігренню, вплив виявлених змін у пацієнтів з мігренню на частоту та інтенсивність нападів головного болю, психоемоційний стан та якість життя» (Тривалість 45 хвилин)

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри нейрореабілітації
із курсами медичної психології,
пульмонології та фтизіатрії ФПОДП УжНУ
д. мед. н., професор

Пулик О.Р.

Додаток 4

Візуально-аналогова шкала оцінки болю

На скільки сильно ви оцінюєте вираженість болю за 10 б шкалою?

0	Немає болю
1-3	Слабкий біль
4-5	Середній біль
6-7	Сильний біль
8-9	Дуже сильний біль
10	Нестерпний біль

IDMigraine

Чи супроводжували ваш головний біль наступні симптоми протягом останніх 3 місяців ?		
Чи відчували ви нудоту чи рвоту ?	так	ні
Чи заважав вам ярке світло або гучний шум ?	так	ні
Чи головний біль обмежував вашу здатність працювати, вчитися, грати або робити те, що ви хотіли?	так	ні
Якщо ви відповіли ТАК на два або більше питань, швидше за все, у вас мігрень.		

Опитувач болю Макгілла

ПІБ _____		дата _____	
1	• пульсуючий • переймоподібний • смикаючий • стьобаючий • колючий • довблячий	2	• подібний до: • разряду струму • удару струму • пострілу
3	• колючий • впираючий • буравлячий • свердлячий • пробиваючий	4	• гострий • ріжучий • тягнучий
5	• давлячий • тиснучий • щемлячий • стискаючий • роздавлюючий	6	• тягнучий • викручуючий • вириваючий
7	• гарячий • пекучий • опарюючий • палючий	8	• сверблячий • пощипуючий • роз'їдаючий • жалючий
9	• тупий • ниючий • роздроблюючий • ломлячий • розколюючий	10	• розпираючий • розтягуючий • надриваючий • розриваючий
11	• розлитий • поширений • проникаючий • пронизуючий	12	• дряпаючий • ударяючий • деручий • пиляючий • гризучий
13	• німий • зводячий • льодяний	14	• стомлюючий • вимотуючий
15	• викликає відчуття: • нудоти • ядухи	16	• викликає відчуття: • тривоги • страху • збентеженості
17	• гнітить • дратує • сердить • спричинює ярість • доводить до відчаю	18	• знесилює • осліплює
19	• біль-перешкода • біль-докір • біль-страждання • біль-мука • біль-катування	20	• слабкий • помірний • сильний • дуже сильний • нестерпний

Визначення ступеня соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS (MigraineDisabilityAssessment)

Скільки днів за останні три місяці ви сумували за роботою чи навчанням через головні болі?	
Скільки днів за останні три місяці ваша продуктивність на роботі чи в навчальному закладі знизилася вдвічі або більше через ваші головні болі? (Не включаєте дні, які ви зарахували до питання 1, коли ви пропустили роботу чи школу.)	
Скільки днів за останні три місяці ви не робили домашню роботу через головні болі?	
Скільки днів за останні три місяці ваша продуктивність, пов'язана з домашньою роботою, зменшилася вдвічі більше через ваші головні болі? (Не включаєте дні, підраховані у питанні 3, коли ви не виконували домашню роботу.)	
Скільки днів за останні три місяці ви пропустили сімейні, соціальні або розважальні заходи через головний біль?	

Визначення ступеня соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS (MigraineDisabilityAssessment)

Якщо ви вдома в період пандемії Covid-19, скільки днів ви пропускали роботу чи школу через головний біль у минулому 3 місяці?	
Скільки днів за останні три місяці ваша продуктивність на роботі чи в навчальному закладі знизилася вдвічі або більше через ваші головні болі? (Не включаєте дні, які ви зарахували до питання 1, коли ви пропустили роботу чи школу.)	
Скільки днів за останні три місяці ви не робили домашню роботу через головні болі?	
Скільки днів за останні три місяці ваша продуктивність, пов'язана з домашньою роботою, зменшилася вдвічі більше через ваші головні болі? (Не включаєте дні, підраховані у питанні 3, коли ви не виконували домашню роботу.)	
Якщо ви вдома через пандемію Covid-19, враховуйте також соціальну діяльність чи дозвілля онлайн	

Отримавши відповіді на запитання, ви можете розрахувати свій бал інвалідності, склавши загальну кількість днів для кожного з п'яти питань.

Ваш бал оцінюється як:

- Від 0 до 5: MIDAS I ступеня, незначна або зовсім відсутність
- 6-10: MIDAS II ступеня, легка інвалідність
- 11-20: MIDAS III ступеня, середня інвалідність
- 21 або вище: MIDAS IV ступеня, важка інвалідність

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожну групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрої на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.

№		
1	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу.	
2	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити.	
3	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.)	
4	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу.	
5	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини.	
(6)	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	
7	0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гідкий собі. 3. Я ненавиджу себе.	
(8)	0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо.	
9	0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.	
(10)	0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться.	

(11)	0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже.	
12	0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі.	
13	0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень.	
14	0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жакливо.	
15	0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудностю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати.	
(16)	0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я буджуся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я буджуся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути.	
17	0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися.	
18	0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту.	
(19)	1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. ✚ Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні	
(20)	0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше.	
(21)	0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя.	

Примітки:

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ:

0-9 - відсутність депресивних симптомів

10-15 - легка депресія (субдепресія)

16-19 - помірна депресія

20-29 - виражена депресія (середньої тяжкості)

30-63 - важка депресія

Шкала тривоги Гамільтона

За кожним пунктом шкали ставиться оцінка: 0 - відсутність; 1 - слабкий ступінь; 2 - помірний ступінь; 3 - важкий ступінь; 4 - дуже важкий ступінь.

Дата: -----

ПІБ: -----

Пункт шкали	Показники				
	(обвести ті,				
1. Тривожний настрій (зклопотаність, очікування найгіршого, тривожні побоювання, дратівливість)	0	1	2	3	4
2. Напруга (відчуття напруги, плаксивість, що легко виникає, тремтіння, відчуття неспокою, нездатність розслабитися)	0	1	2	3	4
3. Страх (темряви, незнайомих, самоти, тварин, натовпу, транспорту)	0	1	2	3	4
4. ІНСОМНІЯ (утруднене засипання, переривчастий сон, що не приносить відпочинку, відчуття розбитості та слабкості при пробудженні, кошмарні	0	1	2	3	4
5. Інтелектуальні порушення (утруднення концентрації уваги, погіршення	0	1	2	3	4
6. Депресивний настрій (втрата звичайних інтересів і відчуття задоволення від хобі, пригніченість, ранні пробудження, добові коливання настрою)	0	1	2	3	4
7. Соматичні м'язові симптоми (болі, сипання, напруга, судомні криваві, скрипіння зубами, голос, що зривається, підвищений м'язовий тонус)	0	1	2	3	4
8. Соматичні сенсорні симптоми (дзвін у вухах, нечіткість зору, приливи жару та холоду, відчуття слабкості, поколювання)	0	1	2	3	4
9. Серцево-судинні симптоми (тахікардія, серцебиття, біль у грудях, пульсація в судинах, часті зітхання)	0	1	2	3	4
10. Респіраторні симптоми (тиск і стиснення у грудях, задуха, часті зітхання)	0	1	2	3	4
11. Гастро-інтестинальні симптоми (утруднене ковтання, метеоризм, біль у животі, печія, відчуття переповненого шлунку, нудота, блювання, бурчання у животі, діарея, запор, зниження маси тіла)	0	1	2	3	4
12. Сечостатеві симптоми (прискорене сечовипускання, сильні позиви до сечовипускання, аменорея, менорагія, фригідність, передчасна еякуляція,	0	1	2	3	4
13. Вегетативні симптоми (сухість у роті, почервоніння або блідість шкіри, пітливість, головний біль з відчуттям напруги)	0	1	2	3	4
14. Поведінка при огляді (совається на стільці, неспокійні жестикуляція та хода, тремор, похмуре обличчя, напружений вираз обличчя, зітхання або прискорене дихання, часте глитання слини)	0	1	2	3	4

Сума балів: _____

Виділяються три області значень сумарного балу за шкалою Гамільтона:

- 0 — відсутність тривожного стану,
- 8 — симптоми тривоги,
- 20 — тривожний стан.

При панічному розладі сумарний бал сягає 25-27

Щоденник харчування

День	Сніданок	Обід	Перекус	Вечеря	Головний біль (так/ні)	Коментарі (стрес, голод, тригери)
1						
2						
3						
4						
5						

Анкета харчування

1. Стать

а) Ч

б) Ж

2. Вік

а) від 18 до 30 років

б) від 30 до 50 років г) більше 50

3. Чи дотримуетесь Ви принципів здорового харчування ?

а) Так

б) Не регулярно

в) Не дотримуюсь

г) Не знайомий з принципами здорового харчування

4. Який Ваш режим харчування?

а) 3-4-разове домашнє харчування

б) 3-разове харчування, домашнє та в місцях громадського харчування

в) дома готую рідко, харчуюсь в місцях громадського харчування

в) регулярного режим харчування немає

5. Як часто Ви вживаєте в їжу свіжі овочі і фрукти?

а) Щоденно

б) 1-3 рази на тиждень

в) 1-2 рази на місяць

г) Менше 1 рази на місяць

6. Чи вживаєте Ви «фаст-фуд»?

а) Так, практично щоденно

б) 1-2 рази на тиждень

в) 1-2 рази на місяць

г) Не вживаю

7. Скільки ложок цукру Ви кладете в чай, каву?

а) Без цукру

б) Одну

в) Дві

г) Три та більше

8. Чи використовуєте Ви в харчуванні продукти, збагачені комплексами вітамінів, мікроелементів, харчовими волокнами та ін.)?

а) Так, постійно

б) Іноді

в) Не знаю про такі продукти

9. Чи використовуєте Ви в харчуванні йодовану сіль?

а) Так

б) Іноді

в) Не користуюсь

10. Чи вживаєте Ви вітамінні комплекси, біологічно активні добавки до їжі?

а) Так, постійно

б) Іноді

в) Не вживаю

11. Чи впливає, на Вашу думку, склад, режим харчування на частоту та характер головної болі при мігрені?

а) Так

б) Незначно

в) Не впливає

г) Не замислювався

12. Яким корисним продукти харчування Ви віддаєте перевагу?

Можна вибрати кілька варіантів відповідей

овочі

фрукти

молочні продукти

мясні продукти

рибні продукти

хлібобулочні вироби

зелень

13. Які продукти харчування Ви не полюєте?

Можна вибрати кілька варіантів відповідей

овочі

фрукти

молочні продукти

м'ясні продукти

рибні продукти

хлібобулочні вироби

зелень

14. Які овочі та зелень Ви любите найбільше?

Можна вибрати кілька варіантів відповідей

Помідор

Огірок

Редис

Картопля

Кабачок

Перець

Морква

Буряк

Цибуля, часник

кріп

Петрушка

Салат

кінза

15. Які фрукти та ягоди Ви любите найбільше?

Можна вибрати кілька варіантів відповідей

яблуко

апельсин

мандарин

банан

виноград

ківі

диня

кавун

персик

абрикос

полуниця, суниця

смородина

малина

16. Які кисломолочні продукти харчування Ви віддаєте перевагу?

Можна вибрати кілька варіантів відповідей

молоко

кефір

ряжанка

сметана

сир

йогурт

17. Що Ви вважаєте за краще більше - м'ясні чи рибні продукти?

мясні продукти

рибні продукти

не вживаю м'ясо і рибу в своєму раціоні

Вживаю м'ясні і рибні продукти

18. Чи любляєте Ви кашу?

так

Ні

19. Чому Ви віддасте перевагу з їжі в якості перекусу?

йогурт

фрукт

хлібобулочні вироби (сосиска в тісті, булочка)

кондитерські вироби (цукерки, шоколад)

чіпси, сухарики

20. Охарактеризуйте свій нинішній стан здоров'я:

Відмінне, я здоровий, бадьорий і веселий

Гарне, іноді хворію, але це не заважає мені бути бадьорим і веселим

Погане, я часто хворію, сумовитий і зовсім невеселий

21. Як Ви оцінюєте свій раціон харчування?

а) Здорове харчування

б) Наближений до принципів здорового харчування

в) Не дотримуюся жодних принципів в харчуванні

г) Важко з відповіддю

22. Що, на Вашу думку, може вплинути на зміну раціону на користь здорового харчування?

а) Спеціальні законодавчі акти

а) Реклама збагачених продуктів

б) Пропаганда принципів здорового харчування в ЗМІ, в інших джерелах інформації

в) Позитивний приклад родичів, друзів, знайомих

23. Які продукти харчування викликають у Вас напад головної болі ?

24. Чи уникаєте ви в своєму раціоні, продукти харчування які викликають у Вас напад головної ?

а) так

а) ні

25. Чи впливає кава на розвиток мігренозної головної болі ?

а) так

а) ні

26. Чи впливають алкогольні напої на розвиток мігренозної головної болі ?

а) так

а) ні

27. Чи відчуваєте ви голод після нападу мігрені ?

а) так

а) ні

Дякую за участь !

Питання про головний біль під час Covid-19	
Питання	Відповідь
Чи хворіли ви на Covid-19?	Так/Ні
Чи головний біль обмежував вашу здатність працювати, вчитися, грати або робити те, що ви хотіли при Covid-19?	Так/Ні
Чи відчували ви нудоту чи рвоту при Covid-19?	Так/Ні
Чи заважав вам яскраве світло або гучний шум при Covid-19?	Так/Ні
На скільки сильно ви оцінюєте вираженість болю за 10-бальною шкалою при Covid-19?	[1-10]
Критерії оцінки: - 1-2 бали — мінімальний біль - 3-4 бали — помірний біль - 5-6 балів — сильний біль - 7-8 балів — дуже сильний біль - 9-10 балів — максимальний біль	

Питання про головний біль після перенесеного Covid-19

Питання	Відповідь
Чи супроводжував вас головний біль після перенесеної коронавірусної хвороби?	Так/Ні
Чи відчували ви збільшення періодичності нудоти чи рвоти після перенесеної коронавірусної хвороби?	Так/Ні
Чи збільшилась частота нападів мігрені після перенесеного Covid-19?	Так/Ні
Чи головний біль обмежував вашу здатність працювати, вчитися, грати або робити те, що ви хотіли після перенесеної коронавірусної хвороби?	Так/Ні
Чи збільшилась кількість днів непрацездатності в зв'язку з мігренню після перенесеної коронавірусної хвороби?	Так/Ні
Чи збільшилось вживання антимигренозних препаратів у зв'язку з мігренню після перенесеної коронавірусної хвороби?	Так/Ні
На скільки сильно ви оцінюєте вираженість болю за 10-бальною шкалою після перенесеної хвороби Covid-19?	[1-10]
Критерії оцінки: - 1-2 бали — мінімальний біль - 3-4 бали — помірний біль - 5-6 балів — сильний біль - 7-8 балів — дуже сильний біль - 9-10 балів — максимальний біль	