

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПОТАПОВА КАТЕРИНА ПАВЛІВНА

УДК 616.831.9-004-036.1:[613.2+612.336

ДИСЕРТАЦІЯ

ЗВ'ЯЗОК ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРЧУВАННЯ ТА СКЛАДУ МІКРОБІОТИ
КИШКІВНИКА З ПЕРЕБІГОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Спеціальність 222 «Медицина» Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Потапова К.П.

Науковий керівник: Соколова Лариса Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Київ - 2025

АНОТАЦІЯ

Потапова К.П. Зв'язок особливостей харчування та складу мікробіоти кишківника з перебігом розсіяного склерозу. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина»; 22 – «Охорона здоров'я». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна, Київ, 2025.

Дисертація присвячена встановленню зв'язку між особливостями харчування і складу мікробіоти кишківника з перебігом розсіяного склерозу для поліпшення якості надання допомоги хворим на розсіяний склероз (РС).

Актуальність теми дослідження зумовлена тим, що розсіяний склероз є хронічним аутоімунним демієлінізуючим неврологічним захворюванням, яке вражає центральну нервову систему та часто призводить до ранньої інвалідизації у осіб молодого віку. Враховуючи хронічний перебіг, виникнення та прогресування неврологічного дефіциту серед осіб працездатного та фертильного віку та відсутність етіотропного лікування, визначення модифікованих чинників ризику більш тяжкого перебігу РС та розробка додаткових немедикаментозних методів терапії супроводу є актуальним науковим питанням. Хоча точні причини розвитку РС залишаються невідомими, наукові дані вказують на те, що його виникнення та прогресування пов'язані з поєднанням генетичних та зовнішніх факторів. Одним із таких чинників, що модифікуються, можна розглядати харчування. Вплив харчування на імунну відповідь здійснюється через мікробіоту кишківника, сукупність мікроорганізмів в кишківнику людини, що роблять просвіт кишківника багатим і щільним джерелом антигенного різноманіття. Мікробіота людини відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді, сприянні травленню та метаболізму.

Зміни в регуляції кишково-мозкової вісі потенційно обумовлюють характер перебігу захворювання та визначають його важкість та активність.

Актуальність даної теми в Україні зумовлюється ще й освітніми причинами, зокрема немає даних по оцінці медичної грамотності пацієнтів щодо питань харчування при розсіяному склерозі, немає розуміння щодо відповідності харчового раціону неврологічних пацієнтів стандартним міжнародним рекомендованим нормам споживання нутрієнтів для підтримки здорового способу життя.

Попри велику кількість порад щодо дієт при розсіяному склерозі, які можна знайти в інтернеті, відсутність доказової бази робить частину з них потенційно небезпечними для здоров'я, тому вивчення мікробіоти кишківника української популяції, особливостей харчування в культурному контексті набуває ще більшої актуальності.

Мета дослідження

Встановити особливості зв'язку між харчуванням та мікробіотою кишківника з їх впливом на перебіг розсіяного склерозу у дорослих пацієнтів в Україні та розробити ефективну стратегію консультування з урахуванням оптимізації харчування хворих на РС як терапевтичного інструменту у складі комплементарної немедикаментозної терапії.

Методи дослідження

Клінічні, лабораторні, генетичні з використанням технології секвенування наступного покоління (NGS), інструментальні, статистичні, метод анкетування.

Об'єкт дослідження

Пацієнти із встановленим діагнозом РС, які знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні демієлінізуючих захворювань Київської міської клінічної лікарні №4 та їхня медична документація: картки стаціонарних та амбулаторних хворих в

електронному форматі в медичній інформаційній системі (MIS), дані лабораторних, генетичних та інструментальних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Оцінити рівень інформованості та задоволеності пацієнтів із розсіяним склерозом стосовно отриманих харчових рекомендацій.
2. Визначити нутритивний склад харчування пацієнтів, зокрема вміст макро- та мікронутрієнтів, енергетичну цінність та взаємозв'язок між вказаними параметрами та тяжкістю перебігу РС з наступною оцінкою відповідності раціону сучасним міжнародним рекомендаціям.
3. Визначити типовий та родовий склад мікробіоти кишківника в групі дослідження і групі контролю з наступним уточненням наявності РС-асоційованої відмінності.
4. Дослідити видовий профіль кишкової мікробіоти в основній та контрольній групах із подальшим аналізом відмінностей у їхньому складі.
5. Визначити енетротипи та мікробне різноманіття у групах дослідження.
6. Розробити освітні матеріали щодо дієтичних рекомендацій для пацієнтів із встановленим діагнозом РС, враховуючи отримані дані щодо типу та складу мікробіоти кишківника у хворих на РС.

Нами було проаналізовано 184 наукові публікації, які були присвячені питанням впливу харчування на перебіг та активність РС, вивченню ролі та впливу кишково-мозкової вісі на перебіг аутоімунних захворювань, методології оцінки харчування та нутритивного статусу в клінічній практиці, здійснено огляд сучасної літератури щодо проведення 16S рРНК-секвенування на платформі Illumina MiSeq, з акцентом на

методику пробопідготовки, обробку даних та статистичну інтерпретацію мікробіомних профілів за допомогою статистичних пакетів та статистичного середовища R.

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз 120 стаціонарних та амбулаторних історій хвороби із встановленим діагнозом РС (код за МКХ-10 G35) з бази даних відділу демієлінізуючих захворювань Київської міської клінічної лікарні №4, пацієнтів, що проходили лікування з червня 2024 року по січень 2025 року. Учасники відповідали критеріям включення, якщо вони були дорослими віком від 18 років, що мали підтверджений діагноз РС протягом попередніх 6 місяців, не мали діагностованих гастроентерологічних захворювань, проживали в Україні та розмовляли українською як основною мовою. Критерієм для подальшого цілеспрямованого відбору в дослідження була наявність у пацієнтів будь-якого типу модифікуючої терапії розсіяного склерозу, включаючи тих, хто раніше не отримував лікування, з метою представлення всіх клінічних сегментів.

Загалом 59 пацієнтів було запрошено взяти участь в опитуванні, проведеному через онлайн-структуровану анкету, розроблену дисертанткою самостійно на основі цілей дослідження і валідовану національними та міжнародними експертами. Анкета, що оцінювала задоволеність харчовими рекомендаціями, була розповсюджена через платформу SurveyMonkey, і 7 пацієнтів відмовилися від проходження анкетування вже після отримання запитань або не пройшли опитування до кінця. Фінальна когорта первинного етапу дослідження складалася з 52 учасників. Зібрані дані охоплювали демографічні дані, первинні симптоми РС, тип прогресування захворювання, заходи лікування, що модифікують хворобу, дієту та харчові зміни після встановлення діагнозу, а також джерела пошуку дієтичних рекомендацій. Додатково, в межах глибшого аналізу досвіду пацієнтів, було відібрано десять пацієнтів для

напівструктурованого інтерв'ювання з наступним тематичним кодуванням до моменту, поки не відбулось насичення опитування. В рамках якісного етапу аналізу виділено 3 теми і 5 підтем. Вони наведені в матеріалах дисертації. Участь у дослідженні брали лише ті, хто надав інформовану згоду.

На другому етапі дослідження загальна кількість учасників склала 33 особи, з них 28 пацієнтів, які дали згоду на надання біоматеріалу (кал) та відповідали критеріям включення, що детально описані в розділі 2 «Матеріали та методи дослідження». Контрольна група складалася з 5 осіб без неврологічної патології, зіставних з основною групою за антропометричними та соціально-демографічними показниками. На даному етапі було проведено неврологічне обстеження всіх учасників дослідження, зібрано дані шляхом анкетування за допомогою валідованої та адаптованої української версії «the EPIC-Norfolk FFQ», здійснено аналіз відповідності споживання макро - та мікронутрієнтів до рекомендованих стандартів та зібрано біоматеріал (кал) із використанням послідовної методології обробки та зберігання всіх зразків з наступним проведенням секвенування 16s рРНК, аналізом та інтерпретацією отриманих результатів.

Для узагальнення демографічних і клінічних характеристик досліджуваної популяції на всіх етапах дослідження використовували описову статистику. Безперервні змінні були представлені як середнє (SD) або медіана (IQR), тоді як категоріальні змінні були представлені як частоти та відсотки. Висновки було подано у формі діаграм і таблиць для наочності. Якісні дані були проаналізовані за допомогою індуктивного тематичного контент-аналізу для виявлення шаблонів і спільних значень даних. Для дослідження мікробіоти, виконувалась попередня обробка даних, яка включала аналіз на наявність аутолів за комбінованим підходом. Для порівняння між відносною кількістю бактерій кишківника

на рівні типу, роду та виду застосовано непараметричний тест Краскела–Уоліса, тест Манна–Уїтні з наступною візуалізацією отриманих даних графіками типу violin plot. Також було розраховано χ^2 і тест Фішера–Фрімена–Халтона для порівняння результатів співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, індексу Шеннона, енетротипу в контрольній групі та групі пацієнтів з РС. Для аналізу сили асоціації та розмірних ефектів ми розраховували значення V Крамера, показник ефекту d Коена. Для оцінки відмінностей між денним споживанням поживних речовин, рівнем фізичної активності, звичкою куріння та категоріями тяжкості РС використовували тест Вілкоксона зі знаком рангів (для даних з ненормальним розподілом) і одновибірковий t-критерій (для даних з нормальним розподілом). Для оцінки зв'язку між концентрацією окремих родів бактерій та тяжкістю перебігу захворювання було використано логістичну регресію. Результати були представлені у вигляді відношень шансів (ВШ) з відповідними 95% довірчими інтервалами. Статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics (версія 23.0; Armonk, NY: IBM Corporation) та статистичного середовища обробки даних R (ver 4.0, r-project.org). Усі основні порівняння та моделі супроводжувалися відповідною оцінкою р-значення відповідно до загальноприйнятої практики в біомедичних науках. Однак, з огляду на дослідницький характер роботи та високу варіабельність біологічних даних, додатково було розраховано величину ефекту (effect size) та довірчі інтервали для ключових показників. У тих випадках, коли р-значення не досягало формального рівня значущості, але спостерігався виражений ефект з практичної точки зору (наприклад, чітка тенденція або клінічно значуща різниця), до інтерпретації результатів залучалась інформація про розмір ефекту та ширину довірчого інтервалу (ДІ).

Дизайн даного дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університету імені О.О.Богомольця (протокол №115, 7 листопада 2018 року). Дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів відповідно до Гельсінської декларації.

Наукова новизна отриманих результатів

1. Вперше в Україні проведене дослідження визначення мікробіоти кишківника з визначенням різноманіття на рівні типового, родового та видового складу у пацієнтів із РС методом секвенування нового покоління (NGS).
2. Вперше використано адаптовану та валідовану анкету «the EPIC-Norfolk FFQ» для визначення нутритивного статусу дорослих пацієнтів із встановленим діагнозом РС в українській популяції.
3. Вперше проведене порівняння харчового статусу пацієнтів з РС в українській популяції із стандартами раціонального харчування та рекомендованими міжнародними нормами.
4. Вперше в українській популяції уточнено роль макро- та мікронутрієнтів і загальної енергетичної цінності харчування та взаємозв'язку даних параметрів із тяжкістю перебігу РС.
5. Вперше в Україні проведено дослідження визначення задоволеності пацієнтів рекомендаціями по харчуванню, проаналізовано рівень медичної грамотності та обізнаності та проведена оцінка потреб пацієнтів з РС в освітніх матеріалах, заснованих на свідченнях, за допомогою змішаного дизайну дослідження, яке включало як проведення якісних інтерв'ю, так і кількісного крос-секційного поперечного дослідження.

6. Вперше об'єднані в цілісну систему харчові рекомендації для пацієнтів з РС українською мовою з науковим обґрунтуванням дієтичних порад.
7. Доведено та науково обґрунтовано необхідність інтеграції консультування з питань харчування в практику лікаря-невролога, що займається консультуванням пацієнтів з РС в Україні.

Практичне значення отриманих результатів

1. Результати дослідження щодо оцінки потреб пацієнтів із РС у дієтичних рекомендаціях з аналізом задоволеності та доступу можна використовувати для розробки стратегій оптимального консультування в закладах охорони здоров'я та на національному рівні.
2. Отримані результати дослідження можуть бути використані для удосконалення клінічних протоколів щодо немедикаментозного ведення пацієнтів із РС. Дані вже впроваджені в клінічну практику та освітній процес при підготовці студентів-медиків та інтернів.
3. Одним із прикладних результатів цього дослідження є сприяння подоланню медичної дезінформації та зменшення впливу неконсистентної інформації в інтернеті. Представлені дані базуються на науковому аналізі, що враховує культурні особливості та харчові звички української популяції, і можуть слугувати достовірним джерелом інформації для пацієнтів з урахування культурного контексту.
4. Робота надає обґрунтування необхідності впровадження мультидисциплінарного підходу із залученням дієтологів в менеджмент пацієнтів із РС.
5. Отримані результати допомагають покращити якість життя не тільки впливаючи на перебіг основного захворювання, а й на загальний

соматичний стан, в тому числі сприяють боротьбі із ускладненнями та виникненням інших хронічних патологій.

6. Дані щодо складу мікробіоти кишківника відкривають нові можливості в персоналізованому та пацієнтоцентричному менеджменті хворих на РС із науковим обґрунтуванням родів та видів бактерій, які можуть розглядатись як терапевтичні мішені в рамках дієтичного немедикаментозного лікування пацієнтів з РС.

Практичні розроблені рекомендації дотримуються, зокрема, основних принципів медичної етики, таких як повага до пацієнта та незаподіяння шкоди.

Результати

1. Тема харчування є важливою для пацієнтів з РС, однак їх оцінка задоволеності отриманими рекомендаціями від лікарів становить 3,6/5 та джерелами знайденими при самостійному пошуку 3,7/5, що вказує на неконсистентність інформації, нестачу структурованих рекомендацій та обумовлює необхідність розробки освітніх матеріалів для пацієнтів та медичних працівників щодо оптимальної дієти після встановлення діагнозу.
2. Пацієнти з РС споживають більше білка та натрію ніж стандартні рекомендовані норми та значно менше отримують вітаміну D з їжею порівняно з рекомендованими значеннями $p < 0,0001$. Збільшення частоти надходження натрію з їжею відповідає відповідям респондентів про звичку регулярно додавати сіль під час приготування страв (92,85%). Інформування пацієнтів про важливість дотримання загальної добової норми споживання енергії є важливим кроком немедикаментозної терапії, адже рекомендовані рівні харчування за загальним калоражем $p < 0,05$ (жінки: $1983,58 \pm 1166,67$ ккал/добу; чоловіки: $2055,97 \pm 782,88$ ккал/добу) не були досягнені. У ході дослідження виявлено тенденцію щодо помірного

ефекту впливу вживання ультраперероблених продуктів на тяжкість перебігу РС. Хоча формальної статистичної значущості не виявлено ($p = 0,17$; $r = -0,32$; 95% ДІ $[-0,65; 0,11]$), отримане значення ефекту вказує на помірну силу зв'язку, яка може мати практичне значення при дослідженні на більшій вибірці.

3. Пацієнти з РС на рівні типового складу мають підвищений рівень *Proteobacteria* ($d=-0,36$), знижений рівень *Firmicutes* ($d=0,44$) та статистично значущі відмінності у відносній чисельності вказаних таксонів ($H = 10,180$; $p = 0,037$) та ($H = 12,262$; $p = 0,016$) між контрольною групою та групами з наявністю та відсутністю хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ), що вказує на роль даних типів бактерій в патогенезі та відповіді на лікування при РС. Також спостерігається тенденція до відмінностей для *Bacteroidetes* ($d=0,27$) між групами лікування і контролю та виявлено достовірно вищий відносний рівень даного таксону у жінок порівняно з чоловіками ($p=0.049$). По інших типах та родах не виявлено статистично значущих відмінностей за статтю. На родовому рівні встановлено, що у групи нелікованих пацієнтів із РС, рівень *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Phocaeicola* статистично значуще нижчий $p<0.05$ в групі РС ніж в групі лікованих пацієнтів та/або групі контролю. Отже, враховуючи, що рід *Butyrivibrio* відноситься до бутират-продукуючої групи, його знижена концентрація асоційована із зменшенням захисних властивостей кишківника, а отже підвищеним ризиком прозапальних процесів.
4. На видовому рівні знайдено, що рівень *Faecalibacterium prausnitzii* в групі контролю вищий, ніж в групі пацієнтів з РС, що знаходяться на хворобо-модифікуючій терапії (ХМТ) із значенням $p=0.05$ та бісерійним рангом ($r = 0.58$; 95% ДІ: $0.08-0.85$), що демонструє

статистично значущу відмінність між порівнюваними групами із сильним ефектом розміру.

5. В ході дослідження виявлено, що енетротип 1 має помірно-сильний зв'язок із РС ($p=0,052$, V Крамера = $0,477$) та достовірно корелює зі статусом лікування (Хі-квадрат Пірсона $p<0,05$, Фішера-Фрімена-Халтона $p=0,010$) з сильним зв'язком (V Крамера = $0,513$) та не асоціюється із кількістю загострень. Альфа-різноманітність не відрізняється між групами порівняння та не пов'язана з активністю, тяжкістю та типом перебігу захворювання.
6. Встановлено, що збалансована дієта із високим вмістом вживання клітковини та овочів достовірно асоційована зі збільшенням рівня родів *Lachnospira* ($\beta = 0.0743$, 95% ДІ: $0.002-0.146$, $p = 0.044$) та *Flavonifactor* ($\beta = 0.0178$, 95% ДІ: $0.007-0.029$, $p = 0.003$), що є протизапальною групою бактерій. Також при зростанні пропорції *Faecalibacterium* статистично значуще зменшується ризик тяжкого перебігу РС, що свідчить про захисні властивості даного роду бактерій у важкості перебігу РС (ВШ = $0,83$; 95% ДІ: $0,72-0,97$; $p = 0,016$). Враховуючи отримані дані, вказані роди бактерій можуть розглядатись як терапевтичні мішені в немедикаментозній терапії РС. На підставі проведеного аналізу розроблено матеріали для пацієнтів щодо харчування після встановлення діагнозу РС та чеклист для лікарів для підвищення комплаєнсу у взаємодії під час консультації.

Ключові слова: розсіяний склероз, розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації (EDSS), інвалідизація, ХМТ, демієлінізуючі захворювання, перебіг РС, аутоімунні захворювання, якість життя, дисбіоз товстої кишки, дисбіоз, мікробіом, мікробіота кишківника, харчування, кишковий мікробіоценоз, коменсальні бактерії.

SUMMARY

Potapova K.P. Relationship of nutrition and intestinal microbiota composition with the course of multiple sclerosis. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - "Medicine"; 22 - "Health care." - Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to establishing the relationship between nutrition and gut microbiota composition with the course of multiple sclerosis to improve the quality of care for patients with multiple sclerosis (MS).

The relevance of the research topic is due to the fact that multiple sclerosis is a chronic autoimmune demyelinating neurological disease that affects the central nervous system and often leads to early disability in young people. Given the chronic course, the onset and progression of neurological deficits among people of working and fertile age, and the lack of etiopathogenetic treatment, the identification of modifiable risk factors for more severe MS and the development of additional non-drug therapies for its maintenance is a pressing scientific issue. Although the exact causes of MS development remain unknown, scientific evidence suggests that its onset and progression are associated with a combination of genetic and external factors. Nutrition can be considered one of these modifiable factors. The influence of nutrition on the immune response is exerted through the gut microbiota, a collection of microorganisms in the human gut that make the human intestinal lumen a rich and dense source of antigenic diversity. The human microbiota plays an important role in regulating the immune response, promoting digestion and metabolism. Changes in the regulation of the gut-brain axis potentially determine the nature of the disease and determine its severity and activity. The relevance of this topic in Ukraine is also due to educational reasons, in particular, there is no data on assessing patients' health literacy regarding nutrition in multiple sclerosis, and there is no understanding of the compliance

of the diet of neurological patients with standard recommended nutrient intake to maintain a healthy lifestyle. Despite the large number of dietary tips for multiple sclerosis that can be found on the Internet, the lack of evidence makes some of them potentially dangerous to health, so studying the gut microbiota of the Ukrainian population and nutritional patterns in a cultural context is even more important.

The aim of the study is to determine the peculiarities of the relationship between nutrition and gut microbiota with their impact on the course of multiple sclerosis in adult patients in Ukraine and to develop an effective counseling strategy based on nutritional optimization in patients with MS as a therapeutic tool as part of complementary non-drug therapy.

Research methods: clinical, laboratory, genetic using next-generation sequencing (NGS) technology, instrumental, statistical.

Subjects: patients with a diagnosis of MS who were on outpatient and inpatient treatment in the Department of Demyelinating Diseases of Kyiv City Clinical Hospital No. 4 and their medical records: inpatient and outpatient records in electronic format in the MIS, which is connected to the EHR, data from laboratory, genetic and instrumental studies.

Objective of the study:

1. To investigate the quality, availability and satisfaction level of nutritional recommendations for patients with multiple sclerosis.
2. Determine the nutritional composition of patients' diets, including the content of macro- and micronutrients, energy value, and the relationship between these parameters and the severity of MS, followed by an assessment of the diet's compliance with current international recommendations.
3. Determine the typical and generic composition of the gut microbiota in the study group and the control group, followed by clarification of the presence of MS-associated differences.

4. To investigate the species profile of the intestinal microbiota in the study and control groups with further analysis of differences in their composition.
5. To determine the enterotypes and microbial diversity in the study and control groups;
6. To develop educational materials on dietary recommendations for patients with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis (MS), taking into account the obtained data on the type and composition of the gut microbiota in individuals with MS.

We analyzed 184 scientific publications that focused on the impact of nutrition on the course and activity of multiple sclerosis, the role and impact of the gut-brain axis on the course of autoimmune diseases, and the methodology for assessing nutrition and nutritional status in clinical practice, the current literature on 16S rRNA sequencing on the Illumina MiSeq platform was analyzed, with an emphasis on sample preparation, data processing and statistical interpretation of microbiome profiles using statistical packages and the R statistical environment.

At the first stage of the study, a retrospective analysis of 120 inpatient and outpatient medical records with a diagnosis of MS (ICD-10 code G35) from the database of the Department of Demyelinating Diseases of Kyiv City Clinical Hospital No. 4, patients treated from June 2024 to January 2025, was conducted. Participants met the inclusion criteria if they were adults aged > 18 years, had a confirmed diagnosis of MS within the previous 6 months, had no diagnosed gastroenterological diseases, lived in Ukraine, and spoke Ukrainian as their primary language. The criterion for further purposeful selection into the study was the presence of any type of modifying therapy for multiple sclerosis, including those who had not previously received treatment, in order to represent all clinical segments. A total of 59 patients were invited to participate in a

survey conducted through an online structured questionnaire developed by the dissertation candidate independently based on the study objectives and validated by national and international experts. The questionnaire assessing satisfaction with nutritional recommendations was distributed via the SurveyMonkey platform, and 7 patients refused to complete the survey after receiving the questions. The final cohort of the primary stage of the study consisted of 52 participants. The data collected included demographics, primary MS symptoms, type of disease progression, disease-modifying treatments, diet and nutritional changes after diagnosis, and sources of dietary advice. Additionally, as part of a deeper analysis of patients' experiences, ten patients were selected for semi-structured interviews with subsequent thematic coding until the interview was saturated. Within the qualitative stage of the analysis, 3 themes and 6 subthemes were identified. They are presented in the materials of the dissertation. Only those who provided informed consent participated in the study.

In the second stage of the study, the total number of participants was 33, including 28 patients who consented to provide biomaterial (feces) and met the inclusion criteria described in detail in Section 2, Materials and Methods. The control group consisted of 5 people without neurological pathology, comparable to the main group in terms of anthropometric and socio-demographic indicators. At this stage, a neurological examination of all study participants was conducted, a questionnaire was administered using the validated and adapted Ukrainian version of «the EPIC-Norfolk FFQ», an analysis of the compliance of micro and macronutrient intake with recommended standards was conducted, and biomaterial (feces) was collected using a consistent methodology for processing and storing all samples, followed by 16s rRNA sequencing, analysis and interpretation of the results. Descriptive statistics were used to summarize the demographic and clinical characteristics of the study population at all stages of the study. Continuous variables were presented as mean (SD) or median

(IQR), while categorical variables were presented as frequencies and percentages. The findings were presented in the form of charts and tables, which allowed for an objective presentation of the results. Qualitative data were analyzed using inductive thematic content analysis to identify patterns and commonalities in the data. To study the microbiota, we performed preliminary data processing, which included outlier analysis using a combined approach. The nonparametric Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test, and the violin plot test were used to compare the relative abundance of gut bacteria at the level of type, genus, and species, followed by visualization of the data using violin plot graphs. We also calculated χ^2 and the Fisher-Freeman-Hulten test to compare the results of the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, Shannon index, enterotype in the control group and patients with MS. To analyze the strength of association and size effects, we calculated Cramer's V and Cohen's d effect. Wilcoxon signed rank test (for data with non-normal distribution) and one-sample t-test (for data with normal distribution) were used to assess the differences between daily nutrient intake, physical activity, smoking habits, and MS severity categories. Logistic regression was used to evaluate the relationship between the concentration of certain bacterial genera and the severity of the disease. The results were presented as odds ratios (ORs) with the corresponding 95% confidence intervals. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics software (version 23.0; Armonk, NY: IBM Corporation) and the statistical data processing environment R (ver 4.0, r-project.org). All main comparisons and models were accompanied by the corresponding p-value estimation in accordance with generally accepted practice in the biomedical sciences. However, given the exploratory nature of the work and the high variability of biological data, we additionally calculated the effect size and confidence intervals for key indicators. In cases where the p-value did not reach the formal

level of significance, but a pronounced effect was observed from a practical point of view (e.g., a clear trend or clinically significant difference), information on the effect size and width of the confidence interval (CI) was used to interpret the results. The design of this study was approved by the Commission on Bioethical Review and Research Ethics at the Bogomolets National Medical University (Protocol №115, November 7, 2018).

Scientific novelty of the results

1. This study represents the first documented investigation in Ukraine of the role of the intestinal microbiota and the assessment of its diversity at the phylum, genus, and species levels in patients with multiple sclerosis using next-generation sequencing (NGS).
2. For the first time, the adapted and validated «the EPIC-Norfolk FFQ» questionnaire was used to determine the nutritional status of adult patients diagnosed with MS in the Ukrainian population.
3. To the best of our knowledge, this is the first report demonstrating the nutritional status of patients with MS and comparison with the standards of rational nutrition and recommended norms in the Ukrainian population.
4. This is the first known study in Ukraine to explore the role of macro- and micronutrients and total energy value of nutrition and the relationship of these parameters with the severity of MS was clarified.
5. For the first time, a study was conducted to determine patient satisfaction with nutritional recommendations, analyze the level of health literacy and awareness, and assess the needs of patients with MS for evidence-based educational materials using a mixed-methods research design that included both qualitative interviews and a quantitative cross-sectional study.

6. This is the first instance of formulating dietary recommendations for patients with multiple sclerosis in the Ukrainian language, accompanied by scientific justification for the proposed advice.
7. The necessity of integrating nutritional counseling into the practice of a neurologist who counsels patients with MS is proved and scientifically substantiated.

Practical significance of the results

1. The results of the study on assessing the needs of patients with multiple sclerosis for dietary recommendations with an analysis of satisfaction and access can be used to develop strategies for optimal counseling in health care facilities and at the national level.
2. The results of the study can be used to improve clinical protocols for the non-pharmacologic management of patients with multiple sclerosis.
3. One of the applied results of this study is to help overcome medical misinformation and reduce the impact of inconsistent information on the Internet. The data presented are based on scientific analysis that takes into account the cultural characteristics and dietary habits of the Ukrainian population and can serve as a reliable source of information for patients, taking into account the cultural context.
4. The study provides a rationale for the need to implement a multidisciplinary approach involving nutritionists in the management of patients with MS.
5. The results obtained help to improve the quality of life not only by affecting the course of the underlying disease, but also the general state of health, including the fight against complications and the emergence of other chronic pathologies.
6. The data on the composition of the gut microbiota open up new opportunities in the personalized and patient-centered management of patients with MS with scientific substantiation of the genera and species

of bacteria that can be considered as therapeutic targets in the dietary non-drug treatment of patients with MS.

Results

1. Nutrition is an important topic for patients with MS, but their satisfaction with the recommendations received from doctors is 3.6/5 and with the sources found during self-search is 3.7/5, which indicates inconsistent information, lack of structured recommendations and necessitates the development of materials for patients and healthcare professionals on the optimal diet after diagnosis.
2. Patients with MS consume more protein and sodium than the standard recommended values and significantly less vitamin D from food compared to the recommended values ($p < 0.0001$). The increase in the frequency of sodium intake from food correlates with respondents' answers about the habit of regularly adding salt during cooking (92.85%). Given the above, reducing the addition of table salt during cooking may improve the nutritional profile of patients. Informing patients about the importance of meeting the total daily energy intake is an important step in non-drug therapy, because the recommended levels of nutrition in terms of total calories $p=0.002$ (women: 1983.58 ± 1166.67 kcal/day; men: 2055.97 ± 782.88 kcal/day) were not achieved. The study revealed a trend toward a moderate effect of ultra-processed food consumption on the severity of MS. Although no formal statistical significance was found ($p = 0.17$; $r = -0.32$; 95% CI $[-0.65, 0.11]$), the effect value indicates a moderate strength of association that may be of practical importance in a larger sample.
3. Patients with MS at the level of typical composition have an increased level of Proteobacteria ($d=-0.36$), a decreased level of Firmicutes ($d=0.44$) and statistically significant differences in the relative abundance

of these taxa ($H=10.180$; $p = 0.037$) and ($H = 12.262$; $p = 0.016$) between the control group and the groups with and without CMT, indicating the role of these types of bacteria in the pathogenesis and response to treatment in MS. There was also a tendency for differences for Bacteroidetes ($d=0.27$) between the treatment and control groups, and a significantly higher relative level of this taxon was found in women compared to men ($p=0.049$). No statistically significant differences by sex were found for other types. At the genus level, it was found that in the group of untreated patients with MS, the level of *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Phocaeicola* was statistically significantly lower ($p<0.05$) than in the group of treated patients and/or control group. Thus, given that the genus *Butyrivibrio* belongs to the butyrate-producing group, its reduced concentration is associated with a decrease in the protective properties of the intestine, and therefore an increased risk of proinflammatory processes.

4. The study provides a rationale for the need to implement a multidisciplinary approach involving nutritionists in the management of patients with MS.
5. The results obtained help to improve the quality of life not only by affecting the course of the underlying disease, but also the general state of health, including the fight against complications and the emergence of other chronic pathologies.
6. A balanced diet rich in fiber and vegetables was found to be significantly associated with increased levels of the bacterial genera *Lachnospira* ($\beta = 0.0743$, 95% CI: 0.002–0.146, $p = 0.044$) and *Flavonifactor* ($\beta = 0.0178$, 95% CI: 0.007–0.029, $p = 0.003$), both of which are known for their anti-inflammatory effects. Furthermore, a higher proportion of *Faecalibacterium* was statistically associated with a reduced risk of severe disease progression in multiple sclerosis (odds ratio = 0.83; 95% CI:

0.72–0.97; $p = 0.016$), suggesting a protective role of this genus in modulating disease severity. Based on these findings, the identified bacterial genera may serve as potential therapeutic targets in the non-pharmacological management of MS. Educational materials for patients with a confirmed MS diagnosis and a checklist for physicians have been developed to promote adherence and improve the quality of patient-physician communication during dietary counseling.

Key words: multiple sclerosis, EDSS, disability, disease-modifying therapy (DMT), demyelinating diseases, course of MS, autoimmune diseases, quality of life, colonic dysbiosis, dysbiosis, microbiome, gut microbiota, nutrition, commensal bacteria, colon microbiocenosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Потапова, К.П. Вплив мікробіоти кишечника та моделі харчування на патогенез розсіяного склерозу. Український неврологічний журнал, 2019; (2-3), 22–28. <https://doi.org/10.30978/UNJ2019-2-22> (дисертанткою проведено створення концепції огляду, добір джерел, структуризація розділів, написання рукопису, підготовка до публікації).
2. Потапова К.П., Соколова Л.І. Потреби пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях: якісне дослідження задоволеності та доступу. Український неврологічний журнал. 2024;4:27 - 33. doi: 10.30978/UNJ2024-4-27 (дисертанткою проведено створення концепції та дизайну дослідження, методологію, створення напівструктурованого протоколу інтерв'ю, отримання валідації від іноземного експерта у сфері якісних досліджень, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки і її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення, підготовка матеріалів та оформлення абстрактів для презентації на наукових подіях. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису та наукове керівництво на всіх етапах дослідження).
3. Potapova K.P., Sokolova L.I. Accessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in Ukraine: A cross-sectional study. Medical science of Ukraine / Медична наука України, 2025, Vol. 21, № 1. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.05 (Дисертанткою проведено створення концепції, дизайну та методології дослідження, створення структурованого опитувальника та його оцифрування, отримання валідації від іноземного експерта у сфері кількісних

досліджень, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення, підготовка матеріалів та оформлення абстрактів для презентації на наукових подіях. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису та наукове керівництво на всіх етапах дослідження).

4. Potapova K.P., Sokolova L.I. Exploring the role of gut microbiota in patients with multiple sclerosis in ukraine: a cross-sectional study Clinical and preventive medicine scientific medical journal. 2025;2(40):49-57. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.06> (Дисертанткою проведено створення концепції, дизайну та методології дослідження, пошук та укладання партнерства із лабораторією, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису, фіналізація рукопису та підготовка до друку, наукове керівництво на всіх етапах дослідження).
5. Potapova K.P, Sokolova L.I. Nutrition and multiple sclerosis severity: how diet and lifestyle choices shape disease course. Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:44-50. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-44>. (Дисертанткою проведено створення концепції, дизайну та методології дослідження, пошук валідованого перекладеного опитувальника, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису, фіналізація рукопису та підготовка до друку, наукове керівництво на всіх етапах дослідження).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Сучасні підходи до діагностики та лікування хвороб нервової системи, Київ, Україна, 2 жовтня 2020 року (Постерна доповідь). Зміни мікробіоти в пацієнтів з розсіяним склерозом: причина чи наслідок?
2. Ingenius вебінар, онлайн (Усна доповідь), 6 лютого 2021 року. Кишково-мозкова вісь: сучасні підходи до ролі мікробіоти та її впливу на дієтичні патерни та ризик розвитку аутоімунних порушень.
3. AMEE, Basel, August 24-28, 2024 (Постерна доповідь). Unique platform for patient education to increase the quality of medical care in Ukraine.
4. The 22nd Annual Neurotech Convention SBMT 2025, Los Angeles, USA, Feb 27th, 2025 - Mar 2nd, 2025 (Постерна доповідь та абстракт) Qualitative Assessment of Dietary Recommendations for MS Patients in Ukraine: Satisfaction and Availability.
5. 19th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), Prague, Czech Republic on March 20-22, 2025 (Постерна доповідь та абстракт). Assessing Nutritional Knowledge and the Quality of Dietary Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis in Ukraine: a Mixed-Methods Study.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	13
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ...	23
ЗМІСТ.....	26
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	28
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА РОЛІ КИШКОВО-МОЗКОВОЇ ВІСІ В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	38
1.1. Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу.....	38
1.2. Мікробіом і мікробіота кишківника: структура та функціональне значення.....	41
1.3. Поняття кишково-мозкової вісі. Імуномодулюючі властивості кишкової мікробіоти в нормі та в умовах її змін.....	48
1.4. Зв'язок харчування, розсіяного склерозу та змін мікробіоти.....	51
1.5. Харчування при РС: сучасні уявлення і виклики.....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	58
2.1. Дизайн дослідження та характеристика клінічних груп.....	58
2.2. Методи дослідження.....	61
2.3. Статистичний аналіз.....	67
РОЗДІЛ 3. ДОСВІД ОТРИМАННЯ НУТРИТИВНОЇ ІНФОРМАЦІЇ В УКРАЇНІ: ОЦІНКА ЯКОСТІ, ДОСТУПНОСТІ ТА ЗАДОВОЛЕНOSTІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ.....	70
3.1. Частотність, джерела та сприйняття харчових порад: кількісний аналіз.....	70

3.2. Якісне дослідження досвіду пацієнтів щодо доступності та ефективності харчових рекомендацій.....	74
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ХАРЧОВОГО ПРОФІЛЮ ПАЦІЄНТІВ З РС....	80
4.1. Характеристика споживання макро- і мікроелементів пацієнтами з розсіяним склерозом.....	79
4.2. Споживання ультраперероблених продуктів і зв'язок із тяжкістю перебігу РС	84
4.3. Вплив куріння на тяжкість перебігу РС.....	86
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА.....	87
5.1. Профілювання мікробіоти кишківника на типовому, родовому та видовому рівнях.....	87
5.1.2. Диференційне представлення таксонів між групами.....	92
5.1.3. РС-асоційовані зміни мікробіоти кишківника на рівні роду....	94
5.1.4. РС-асоційовані зміни мікробіоти кишківника на рівні виду....	99
5.2. Вивчення взаємозв'язку між дієтою, способом життя, мікробіотою кишківника та клінічним перебігом РС.....	101
РОЗДІЛ 6. УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	104
ВИСНОВКИ.....	115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	120
ДОДАТКИ.....	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Анкета частоти споживання їжі (Food Frequency Questionnaire)	-	FFQ
Біологічно активні добавки	-	БАДи
Відношення шансів	-	ВШ
Всесвітня організація охорони здоров'я	-	ВООЗ
Вторинно-прогресувальний тип перебігу	-	ВПТП
Гематоенцефалічний бар'єр	-	ГЕБ
Головний мозок	-	ГМ
Довірчий інтервал	-	ДІ
Жовчні кислоти	-	ЖК
Еволюційна генеалогія генів: некеровані ортологічні групи від англ. evolutionary genealogy of genes: Non-supervised Orthologous Groups)	-	EggNOG
Електронна система збору та управління дослідницькими даними від англ. Research Electronic Data Capture	-	REDCap
Індекс маси тіла	-	ІМТ
Кластери ортологічних груп (від англ. Clusters of Orthologous Groups)	-	COG
Клінічно ізольований синдром	-	КІС
Коротколанцюгові жирні кислоти	-	КЖК
Магнітно-резонансна томографія	-	МРТ
Медична інформаційна система	-	МІС
Міністерство охорони здоров'я України	-	МОЗ

Некеровані ортологічні групи (від англ. Non-supervised Orthologous Groups)	- PIC
Шлунково-кишкового тракту	- ШКТ
Некеровані ортологічні групи від англ. Non-supervised Orthologous Groups	- NOG-групи
Ортологи з Кіотської енциклопедії генів і геномів (від англ. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes orthologs)	- KEGG
Первинно-прогресувальний тип перебігу	- ППТП
Рецидивно-ремітувальний тип перебігу	- РРТП
Розширена шкала ступеня інвалідизації (від англ. Expanded Disability Status Scale)	- EDSS
Розсіяний склероз	- РС
Секвенування 16S рРНК	- секвенування 16S рибосомної РНК
Середземноморська дієта	- СД
Співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes	- F/B співвідношення
Технології секвенування наступного покоління	- NGS
Ультраперероблені продукти	- УПП
Хворобо-модифікувальна терапія	- ХМТ
Шлунково-кишковий тракт	- ШКТ

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Розсіяний склероз (РС) — це демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке є найпоширенішим захворюванням нетравматичної етіології, що викликає неврологічні порушення та призводить до інвалідності у молодих людей [1]. Як глобальна проблема, поширеність і захворюваність на РС збільшуються з кожним роком та вражає понад 2,8 мільйона людей у всьому світі станом на 2024 рік [1,2]. Враховуючи хронічний перебіг, виникнення та прогресування неврологічного дефіциту серед осіб працездатного і фертильного віку та відсутність етіопатогенетичного лікування, визначення модифікованих факторів ризику більш тяжкого перебігу РС та розробка додаткових немедикаментозних методів терапії супроводу є актуальним науковим питанням.

Пацієнти з РС — це пацієнти, які мають хронічне захворювання, що потребує постійного моніторингу, чіткої послідовності у менеджменті, евалюації неврологічного дефіциту. На сьогодні є встановлені чіткі критерії діагностики захворювання, оцінки неврологічного дефіциту, розроблена стратегія лікування загострення та наявна ХМТ, однак залишається дискусійним питання виникнення захворювання та методів немедикаментозної корекції його активності та перебігу. Хоча точні причини розвитку РС залишаються невідомими, наукові дані вказують на те, що його виникнення та прогресування є наслідком поєднання генетичних та зовнішніх факторів. Одним із чинників, що модифікуються, можна розглядати харчування. Вплив дієти на імунну відповідь здійснюється через мікробіоту кишківника, сукупність мікроорганізмів в кишківнику людини, що роблять просвіт кишківника людини багатим і щільним джерелом антигенного різноманіття.

Мікробіота людини відіграє вирішальну роль у регуляції імунної відповіді, захисті від патогенів, сприянні травленню, а також у неврологічних сигналах і контролю васкуляризації. Зміни в регуляції кишково-мозкової вісі потенційно обумовлюють характер перебігу захворювання та визначають його важкість та активність. Дієта є основним модулятором складу кишкової мікробіоти, і, отже, консультування з питань харчування все більше визнається критичним компонентом комплексного лікування РС. Однак питання харчування при аутоімунних захворюваннях потребує науково обґрунтованого підходу, щоб розглядати дієту як додаткове економічно ефективне лікування для контролю прогресування захворювання в рамках персоналізованого та пацієнтоцентричного підходу в менеджменті РС.

Актуальність даної теми в Україні зумовлюється ще й освітніми причинами, зокрема немає даних для оцінки медичної грамотності пацієнтів щодо питань харчування при РС, бракує розуміння щодо відповідності харчового раціону неврологічних пацієнтів стандартним рекомендованим нормам споживання нутрієнтів для підтримки здорового способу життя. Особливо потребує уваги питання неконтрольованої зміни схем харчування або екстремально обмежувальні дієти на основі джерел, які не мають підтвердження з позицій медицини, що заснована на свідченнях, та можуть становити ризик дефіциту харчування або несприятливих наслідків для здоров'я. Попри велику кількість порад щодо дієт при розсіяному склерозі, які можна знайти в інтернеті, відсутність доказової бази робить частину з них потенційно небезпечними для здоров'я, тому вивчення мікробіоти кишківника української популяції, особливостей харчування в культурному контексті набуває ще більшого значення.

Актуальність вивчення даного захворювання для України зумовлена тим, що покращення якості надання медичної допомоги населенню

фертильного та працездатного віку допоможе посилити економічну спроможність держави у період післявоєнного відновлення.

Мета дослідження

Встановити особливості зв'язку між харчуванням та мікробіотою кишківника з їх впливом на перебіг розсіяного склерозу у дорослих пацієнтів в Україні та розробити ефективну стратегію консультування з урахуванням оптимізації харчування у хворих на РС як терапевтичного інструменту у складі комплементарної немедикаментозної терапії.

Завдання дослідження

1. Оцінити рівень інформованості та задоволеності пацієнтів із розсіяним склерозом стосовно отриманих харчових рекомендацій.
2. Визначити нутритивний склад харчування пацієнтів, зокрема вміст макро- та мікронутрієнтів, енергетичну цінність та взаємозв'язок між вказаними параметрами та тяжкістю перебігу РС з наступною оцінкою відповідності раціону сучасним міжнародним рекомендаціям.
3. Визначити типовий та родовий склад мікробіоти кишківника в групі дослідження і групі контролю з наступним уточненням наявності РС-асоційованої відмінності.
4. Дослідити видовий профіль кишкової мікробіоти в основній та контрольній групах із подальшим аналізом відмінностей у їхньому складі.
5. Визначити енетротипи та мікробне різноманіття у групах дослідження.
6. Розробити освітні матеріали щодо дієтичних рекомендацій для пацієнтів із встановленим діагнозом РС, враховуючи отримані дані щодо типу та складу мікробіоти кишківника у хворих на РС.

Об'єкт дослідження

Пацієнти із встановленим діагнозом РС, які знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні демієлінізуючих захворювань Київської міської клінічної лікарні №4 та їхня медична документація: картки стаціонарних та амбулаторних хворих в електронному форматі в медичній інформаційній системі (МІС), дані лабораторних, генетичних та інструментальних досліджень.

Предмет дослідження

Розсіяний склероз та структура мікробіоти кишківника з її взаємозв'язком із нутрієнтним профілем та клінічними показниками.

Методи дослідження

Клінічні, лабораторні, генетичні з використанням технології секвенування 16S рРНК на основі NGS (next-generation sequencing — «секвенування нового покоління»), інструментальні, статистичні, а також методи якісного аналізу, зокрема напівструктуровані інтерв'ю та якісний контент-аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів

1. Вперше в Україні проведено дослідження складу мікробіоти кишківника у пацієнтів із розсіяним склерозом із використанням секвенування 16S рРНК (16S рибосомної РНК) на основі технології NGS.
2. Вперше в Україні для оцінки нутритивного статусу дорослих пацієнтів із встановленим діагнозом розсіяного склерозу було використано адаптовану та валідовану для української популяції анкету частоти споживання їжі (FFQ) (Food Frequency Questionnaire), розроблену в рамках дослідження EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer — Norfolk), яка дозволяє отримати дані щодо частоти та обсягу споживання різних харчових продуктів за певний період.

3. Вперше проведене порівняння харчового статусу пацієнтів з РС в українській популяції із міжнародними стандартами раціонального харчування.
4. Вперше в українській популяції уточнено роль макро- та мікронутрієнтів та загальної енергетичної цінності харчування та взаємозв'язку даних параметрів із тяжкістю перебігу РС.
5. Вперше проведено дослідження, метою якого було визначення рівня задоволеності пацієнтів з розсіяним склерозом рекомендаціями щодо харчування, оцінка їхньої медичної грамотності та обізнаності, а також вивчення потреб в освітніх матеріалах, заснованих на доказах. Дослідження здійснено із застосуванням змішаного дизайну, що поєднував якісні напівструктуровані інтерв'ю та кількісне крос-секційне (поперечне) опитування.
6. Вперше об'єднані в цілісну систему харчові рекомендації для пацієнтів з РС українською мовою.
7. Доведено та науково обґрунтовано необхідність інтеграції консультування з питань харчування в практику лікаря-невролога, що займається консультуванням пацієнтів з РС.

Практичне значення отриманих результатів

1. Результати дослідження щодо оцінки потреб пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях з аналізом задоволеності та доступу можна використовувати для розробки стратегій оптимального консультування в закладах охорони здоров'я та на національному рівні.
2. Результати дослідження можуть бути використані для удосконалення клінічних протоколів щодо немедикаментозного ведення пацієнтів із розсіяним склерозом.
3. Одним із прикладних результатів цього дослідження є сприяння подоланню медичної дезінформації та зменшення впливу

неконсистентної інформації в інтернеті. Представлені дані базуються на науковому аналізі, що враховує культурні особливості та харчові звички української популяції, і можуть слугувати достовірним джерелом інформації для пацієнтів.

4. Робота надає обґрунтування необхідності впровадження мультидисциплінарного підходу із залученням дієтологів у менеджмент пацієнтів із РС.
5. Отримані результати допомагають покращити якість життя не тільки впливаючи на перебіг основного захворювання, а й на загальний стан, в тому числі сприяючи боротьбі з ускладненнями та виникненням інших хронічних патологій.
6. Дані щодо складу мікробіоти кишківника відкривають нові можливості в персоналізованому та пацієнтроцентричному менеджменті хворих на РС.

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження, а саме теоретичні та практичні рекомендації використовуються у навчальному процесі кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця під час викладання лекцій та проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами. Освітньо-інформаційні матеріали, що ґрунтуються на висновках дисертації впроваджені в клінічну практику неврологічного відділення та відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

Особистий внесок здобувача

Дисертантом разом із науковим керівником обрано напрям та тему дисертаційної роботи. Автором особисто проведено огляд сучасної наукової літератури з питань ролі харчування та мікробіому в етіології, патогенезі та перебігу демієлінізуючих захворювань, оновлено знання щодо сучасних підходів у медичній статистиці, зокрема використання

статистичного середовища R. Проміжні та остаточні результати на всіх етапах роботи перевірено науковим керівником — д.м.н., професором Л.І.Соколовою.

Дисертантом проведено оцінку якості та доступності харчових рекомендацій у дорослих пацієнтів із РС в Україні, сформована база в Research Electronic Data Capture — електронна система збору та управління дослідницькими даними (REDCap), автором створено анкету оцінки рівня задоволеності нутритивною підтримкою, розроблено протокол інтерв'ю, які валідовано міжнародними експертами у сфері кількісних та якісних досліджень, оцифровано всі анкети, що використовувались у дослідженні, проведено клінічний та неврологічний огляд пацієнтів, проведено клініко-статистичний аналіз медичної документації, автором продумана консистентна методологія забору матеріалу для учасників дослідження, що надавали біологічний матеріал (кал), особисто проведено екстракція ДНК з біоматеріалу, 16s рРНК секвенування мікробіоти кишківника, проведена статистична обробка даних, контент-аналіз для якісного етапу дослідження. Сформовані результати дослідження було впроваджено в освітню практику, підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези, самостійно оформлена дисертаційна робота. Здобувачем обґрунтовані основні висновки, рекомендації, підготовлено матеріали до публікації. Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи обговорено на науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування хвороб нервової системи» (Київ, Україна, 2 жовтня 2020 року); на 22-му щорічному нейротехнологічному конгресі «Картування мозку та терапії» (27 лютого - 2 березня 2025 року, Лос Анджелес, США) та 19-му

Світовому Конгресі з контрверсій в неврології (CONy) (20 - 22 березня 2025 року, Прага, Чеська Республіка). Важливість медичної грамотності пацієнтів представлена на конгресі AMEE, Базель, Швейцарія, 24 – 28 серпня, 2024 (Постерна доповідь). Unique platform for patient education to increase the quality of medical care in Ukraine. Основні відомості щодо поняття кишково-мозкової вісі та сучасні підходи до ролі мікробіоти та її впливу на дієтичні патерни та ризик розвитку аутоімунних порушень у якості лектора представлено на вебінарі «Ingenius» (онлайн, 6 лютого 2021 року). Апробацію результатів роботи проведено на фаховому засіданні кафедри неврології НМУ імені О.О.Богомольця.

Публікації

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них: 1 стаття у виданнях, що індексується міжнародною базою Scopus, 4 статті у виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 тези у матеріалах міжнародної конференції.

Структура і обсяг роботи

Дисертація складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту та містить 12 рисунків та 13 таблиць, 7 додатків. Список використаних джерел літератури нараховує 184 робіт, з них 2 - кирилицею, та 182 латиницею.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА РОЛІ КИШКОВО-МОЗКОВОЇ ВІСІ В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне демієлінізуюче аутоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що характеризується запаленням і нейродегенерацією [1]. Вважається, що РС вражає 2,8 мільйона людей у всьому світі, з оціночним рівнем поширеності 35,9 на 100 000 людей [2, 10]. РС зазвичай вражає молодих людей, частіше жінок [3, 6] із гендерною епідеміологічною структурою патології у співвідношенні жінки до чоловіків 2,3-3,5:1 [4, 5]. Це запальне демієлінізуюче захворювання виникає, коли порушення в проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) призводить до можливості виникнення аутоімунного процесу в ЦНС [18]. Розвиток запалення, демієлінізації, гліоз і втрата нейронів при РС [2, 24], пов'язані як з генетичною схильністю, так і з впливом навколишнього середовища [1,5,6,8]. Окрім генетичних, епігенетичних та імунологічних компонентів, інші предиктори, наприклад нераціональне харчування, відіграють важливу роль у патогенезі РС [3,7,12]. До факторів ризику також відносять низький рівень вітаміну D [13, 19, 20, 21, 30], перенесену інфекцію, спричинену вірусом Епштейна–Барра [7, 169], черепно-мозкову травму [14], недостатню фізичну активність [15], ожиріння в дитячому та підлітковому віці [16], а також тютюнопаління [11]. Вважається, що захворювання є результатом аутоімунної відповіді з фокальним ураженням та запаленням у білій та сірій речовині ЦНС [17]. Ініціація та прогресування РС обумовлені

взаємодією між антигенпрезентуючими клітинами та Т-лімфоцитами, активованими Т-хелперами та адаптивними імунними реакціями [22, 130].

Захворювання типово проявляється неврологічним дефіцитом у вигляді рухових порушень [24], розладів зору або виникненням порушень чутливості [1, 22, 26]. Неврологічні порушення при РС можуть значно варіюватися між пацієнтами, оскільки їхня вираженість пов'язана з кількістю та місцем розташування вогнищ демієлінізації. Серед інших найпоширеніших проявів та змін у неврологічному статусі можна виділити наступні: ретробульбарний неврит — зазвичай однобічний [25], окорухові розлади, симптом Лермітта, біль, координаторні розлади, атаксію, інтенційний тремор, порушення сечовипускання [129], розлади дефекації [26]. Серед менш поширених скарг — іктальні феномени. Епілептичні судоми при РС зустрічаються частіше, ніж у здорових осіб, однак менш часто, ніж у осіб з цереброваскулярними порушеннями [27]. Психічні розлади на ранніх стадіях не виражені, однак надзвичайно сильна втома виступає головним симптомом і значно знижує якість життя пацієнтів з РС [28, 128]. У багатьох пацієнтів розвиваються психоорганічні зміни, включаючи тривожні та депресивні розлади, когнітивні порушення як наслідок атрофії головного мозку (ГМ) [23, 28, 155]. У перебігу захворювання виділяють період загострення та ремісії. Коли виникають нові або рецидивують неврологічні симптоми, це називається клінічним рецидивом, за умови, що вони тривають принаймні 24 години без супутніх захворювань або лихоманки. Ремісія — це період між загостреннями.

Згідно з міжнародними керівництвами та національним клінічним протоколом медичної допомоги при розсіяному склерозі у дорослих, для встановлення діагнозу РС рекомендоване проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) в 3 відділах: головний мозок, шийний та грудний відділи хребта, використовуючи стандартизовані послідовності, та дослідження ліквору на наявність моноклональних

антитіл за потреби. Подальші лабораторні дослідження можуть бути додатковими у випадку особливостей перебігу чи невпевненості в діагнозі. Дані рекомендації базують на критеріях Макдональда, останню редакцію яких було переглянуто у 2024 році [131]. Водночас в Україні для практичної клінічної діяльності, відповідно і в наукових дослідженнях, спрямованих на вивчення РС, використовується редакція критеріїв, опублікована у 2017 році [132]. Залежно від особливостей клінічного перебігу, розсіяний склероз класифікують на рецидивно-ремітуючий (РР — найпоширеніший тип), вторинно-прогресуючий (ВП) та первинно-прогресуючий (ПП) варіанти. Існують також класифікації для людей з епізодами, що виявлені вперше і що стосуються РС, але не відповідають діагностичним критеріям для встановлення діагнозу — клінічно ізольований синдром (КІС), і тих, у кого є випадкові рентгенологічні дані, що стосуються РС, за відсутності клінічних симптомів — радіологічно ізольований синдром (РІС) [9]. Терапія розсіяного склерозу включає два основні напрями: усунення загострення та модифікацію перебігу захворювання. Лікування загострення має єдиний стандарт по всьому світу у вигляді пульс-терапії високими дозами глюкокортикостероїдів [122], який застосовується і в клінічних настановах від Міністерства Охорони Здоров'я України (МОЗ) в нашій державі [29].

Прогрес у галузі досліджень зумовив впровадження нових, більш ефективних терапевтичних стратегій для рецидивуючо-ремітуючого перебігу РС і частково ефективних варіантів лікування первинно-прогресуючого та вторинно-прогресуючого типів перебігу РС. З розробкою набагато ефективніших методів лікування середній час прогресування рецидивуючо-ремітуючого типу РС до вторинно-прогресуючого збільшився на 19 років [28]. Сучасні дослідження надають докази того, що харчування та дієтичний патерн можуть впливати на виникнення РС, перебіг і якість життя пацієнтів з демієлінізуючими

захворюваннями [14, 134], а також існують докази, що фізичні вправи [133], загальноприйнята концепція здорового раціону та відновлення оптимальних концентрацій вітаміну D мають протизапальний ефект [134, 135] і можуть полегшити перебіг багатьох хронічних запальних захворювань, таких як РС [25, 31]. Мікробіом кишківника розглядається як значний чинник, який потенційно може впливати на патофізіологію розвитку РС [31, 32, 61, 172]. Мікробіота кишківника пацієнтів із РС демонструє чіткі відмінності від здорових контрольних груп, особливо щодо мікробного різноманіття та складу [32, 121, 123]. Вважається, що ці відмінності відіграють певну роль у регуляції імунної системи через загострення або навпаки полегшення симптомів та активності імунної відповіді, а відтак перебігу РС [12, 32, 124, 172].

1.2. Мікробіом і мікробіота кишківника: структура та функціональне значення

Мікробіом людини містить багато мікроорганізмів, включаючи віруси, бактерії, археї та еукаріотичні мікроби, які впливають на фізіологічні функції людини, наприклад, імунний гомеостаз і метаболічні шляхи, та описує сукупність геномів усіх мікроорганізмів у визначеному середовищі [31], яке включає не лише спільноту мікроорганізмів, але й мікробні структурні елементи, метаболіти та умови навколишнього середовища [5]. Мікробіота в свою чергу охоплює живі мікроорганізми, що знаходяться в певному середовищі, наприклад мікробіота порожнини рота, шкіри, піхви, дихального тракту та кишківника. Мікробіота кишківника визначена як найбільш щільно заселена мікроорганізмами екосистема в організмі людини [33, 38]. Протягом онтогенезу мікробіота кишківника зазнає послідовних вікових змін: у ранньому дитинстві вона формується надзвичайно динамічно, поступово стабілізується в дорослому

віці, а літній вік відзначається зниженням її різноманіття та функціональної активності [35, 36, 40, 42]. Ці вікові зміни відображаються як на кількісному, так і якісному складі мікробного співтовариства. З появою методів кількісної оцінки бактерій, що не залежать від культивування, наше уявлення про склад, функції, стабільність та стійкість мікробіому в контексті різних анатомічних ділянок тіла та їхніх змін концентрацій та функціональної активності значно розширилось [34, 40].

Середовище шлунково-кишкового тракту (ШКТ) вирізняється серед інших систем організму високим ступенем експозиції до зовнішніх впливів і складністю функціонального навантаження, з якими система стикається з боку зовнішнього середовища [40]. Функціональна роль ШКТ полягає у поєднанні захисних механізмів (імунних) з процесами травлення та всмоктування [34, 36]. При споживанні їжі система травлення ідентифікує й нейтралізує потенційно небезпечні елементи, що потрапляють до кишківника разом із чужорідними речовинами, і водночас забезпечує розщеплення і трансформування поживних речовин у придатну для легкого засвоєння форму, паралельно здійснюючи сенсорний моніторинг і передаючи сигнали іншим системам організму [39, 40]. Таким чином, ШКТ є осередком не лише великої кількості анатомічних структур та біохімічних процесів, які розподіляють функції травлення і всмоктування, а й складних сенсорних, нейрологічних та ендокринних мереж, імунологічних та екологічних систем [37, 38], що є невід'ємною частиною захисту й підтримання гомеостазу [34]. З огляду на різноманітність функцій градієнти концентрацій різних біохімічних показників відрізняються вздовж ШКТ [39] та мають встановлені закономірності: мікробне навантаження та різноманіття зростають від рострального до каудального кінця, концентрація кисню поступово знижується, товщина слизового шару варіюється, а рН спочатку різко знижується в шлунку й знову зростає дистальніше.

Ці відмінності впливають, зокрема, на таксономічну структуру мікробіоти, яка відображає багаторівневу систему класифікації мікроорганізмів [41]. Побудова й аналіз такої структури базуються на принципах таксономії — науки про класифікацію організмів, яка дозволяє впорядковувати біологічні об'єкти за ієрархічною схемою. Таксономічні класифікації дійсні для всіх живих організмів і йдуть від царства (найбільш загальна ієрархія) до виду/штаму (найбільш конкретного) [42].

Для аналізу мікробіому на типовому рівні прийнято оцінювати наступні рівні Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Tenericutes, Euryarchaeota, Fusobacteria [44]. Bacteroidetes — це грамнегативні бактерії, які успішно заселили всі середовища існування на Землі і зазвичай зустрічаються в товстому кишківнику людини. Bacteroidetes важливі для підтримки належного функціонування кишківника, захищаючи його від патогенів і постачаючи поживними речовинами інші корисні мікроби, виробляють вітаміни та протизапальні медіатори, стимулюють нашу імунну систему тощо [46]. Firmicutes є найпоширенішим типом бактерій, які живуть у кишківнику людини; тип включає як пробіотичні бактерії, такі як *Lactobacillus*, так і патогенні, такі як *Clostridium* і *Staphylococcus* [47]. Представники цього типу можуть ферментувати вуглеводи в кишківнику та виробляти вітаміни і коротколанцюгові жирні кислоти, такі як бутират, який допомагає запобігти запаленню, або ацетат, що є ще однією корисною коротколанцюговою жирною кислотою [48, 49]. До Proteobacteria належать такі відомі збудники, як *Escherichia*, *Legionella*, *Salmonella*, *Vibrio* та *Yersinia* [50]. Таким чином, кількість протеобактерій у кишківнику людини має бути низькою та збалансованою. Збільшення кількості протеобактерій у кишківнику відображає дисбаланс або нестабільну структуру мікробного співвідношення кишківника [51]. Verrucomicrobia — це бактерії, що мешкають на слизовій оболонці кишківника і здатні розщеплювати муцин

[176]. Було показано, що вони беруть участь у гомеостазі глюкози, сприяючи здоров'ю кишківника. Представники *Verrucomicrobia* роду *Akkermansia* вважаються потенційними біомаркерами здорового кишківника. Вони пов'язані з підвищенням метаболічного стану в осіб з ожирінням і діабетом 2 типу [52]. *Actinobacteria* представляють лише невеликий відсоток організмів, але мають вирішальне значення для підтримки здоров'я кишківника через модуляцію проникності кишківника (вода та поживні речовини, що поглинаються з їжі в наш кровотік), імунної системи, метаболізму та кишково-мозкової системи (настрій, пізнання та психічне здоров'я). Біфідобактерії є важливим прикладом *Actinobacteria*, які вважаються корисними для здоров'я і часто є частиною пробіотичних добавок [53]. *Euryarchaeota* належать до домену архей і пов'язані з метаболізмом метану [20]. *Tenericutes* — тип грамнегативних бактерій, що складається з клітин, обмежених плазматичною мембраною, відмінною рисою яких є відсутність клітинної стінки. Бактерії, що належать до цього типу, є одними з найменших живих структур, що самовідтворюються. Мікоплазми є частиною цього типу і, як відомо, є збудниками захворювань людини [54, 55]. *Fusobacteria* — це анаеробні грамнегативні бактерії, які часто виявляють у пацієнтів із запальним захворюванням кишківника зі зниженим мікробним різноманіттям [56]. Дослідження, проведені на мишах, показали, що ці бактерії сприяють запаленню шлунково-кишкового тракту, особливо в контексті виснаженого мікробіому кишківника [57].

Одним із показників характеристики мікробіому який використовують для оцінки як всередині одного індивіда, так і між різними особами, а також між різними популяціями — це співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, за яким можна класифікувати збалансованість різноманіття мікроорганізмів [41]. Цей показник був обраний науковою спільнотою для аналізу, адже *Bacteroidetes* і *Firmicutes* разом можуть становити понад 90% мікробіоти кишківника людини [45]. Хоча відносна

чисельність типів Firmicutes і Bacteroidetes сильно варіюється між популяціями [9], багато наукових досліджень підтверджують, що бактерії Firmicutes мають кращу здатність до ферментації та метаболізму вуглеводів і ліпідів. Тому вони можуть збільшити ризик ожиріння. З іншого боку, зменшення кількості Firmicutes і збільшення кількості Bacteroidetes пов'язують із запальними захворюванням кишківника [49].

Отже, збалансоване співвідношення між цими двома типами залишається важливим показником балансу мікробіоти кишківника. Вказане співвідношення F/B є достатньо стабільним у зрілому віці, але може змінюватись під впливом зміни харчування, фізичної активності, постійному прийомі харчових добавок, антибіотиків, забруднюючих речовин, таких як важкі метали та пестициди [9, 41].

Окрім таксономії, різноманіття кишкової мікробіоти можна також розглядати у функціональному та генетичному аспектах. Аналіз трьох великих наборів даних показав істотні функціональні відмінності, пов'язані зі складом мікробіоти. Оцінка проводилась за порівнянням ортологів та ортологічних груп. Ортологи — це гени в різних видах, що виникли з одного спільного гена-предка в результаті видоутворення і зазвичай зберігають подібні функції. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes KEGG, база даних, яка класифікує гени за їхніми функціональними властивостями [59], а KEGG-ортологи — це групи генів, які мають однакову функцію в різних організмах, ідентифіковані в базі KEGG. Вони використовуються для реконструкції метаболічних шляхів, що дає змогу оцінити функціональний потенціал мікробіому. NOG-групи (від англ. Non-supervised Orthologous Groups — некеровані ортологічні групи) — це некеровані ортологічні групи, що автоматично формуються на основі подібності послідовностей, без ручного кураторства. Вони класифікують гени за еволюційною спорідненістю, навіть якщо їхня функція ще до кінця не вивчена. EggNOG (від англ. evolutionary genealogy

of genes: Non-supervised Orthologous Groups — еволюційна генеалогія генів: некеровані ортологічні групи) — це велика база даних ортологів, яка розширює NOG-групи і додає функціональні категорії, подібні до класифікації в COG (від англ. Clusters of Orthologous Groups — кластери ортологічних груп) [59, 60]. У ній гени поділяються не тільки за еволюційною спорідненістю, а й за функціональними категоріями (наприклад: транспорт, метаболізм, клітинні процеси тощо). Більшість KEGG-ортологів (64%) та NOG-груп (77%) суттєво різняться між етеротипами; 23 з 25 функціональних категорій eggNOG також мають значущі відмінності. Ці функціональні варіації зберігаються незалежно від того, чи класифікацію здійснюють на основі двох, трьох або чотирьох етеротипів [58]. Етеротип не має прямого зв'язку зі статтю, віком, географією та культурою [6, 43, 62], але може змінюватись під впливом дієти та генетичних факторів. Функціональні особливості етеротипів відображають дієтичні звички та обумовлені домінантними родами бактерій [58, 62, 160].

Класифікація енетеротипів, яка найчастіше зустрічається в науковій літературі, ґрунтується на визначенні 3 енетротипів на основі таксономічного складу та вперше описана Augugman et al [43]. Кожен з трьох енетеротипів можна ідентифікувати за варіаціями в рівнях одного з трьох основних родів: *Bacteroidetes* (енетеротип 1), *Prevotella* (енетеротип 2) і *Ruminococcus* (енетеротип 3) [7]. Енетеротип 1 характеризується домінуванням *Bacteroides* і здатністю відновлювати максимум енергії за рахунок бродіння вуглеводів і білків. Крім того, люди з цим енетеротипом виробляють більше біотину, вітаміну B2, B5, C [62, 64, 65]. Цей енетеротип був пов'язаний із вищим рівнем кишкового запалення та, як наслідок, вищим рівнем загального запалення [21]. Бактерії *Prevotella* переважають у енетеротипі 2, який пов'язаний із дієтою, багатою на вуглеводи та широко представлений у групі вегетаріанців, в яких переважає в дієті рослинна

їжа, клітковина [43]. Мікробіота при 2 енетеротипі здатна виробляти високі рівні вітаміну B1 і вітаміну B9 [6]. Збагачення *Ruminococcus* є характеристикою енетеротипу 3, специфічного для резистентної крохмальної дієти та складається з бактерій, здатних розщеплювати муцин [8]. Крім того, бактерії, які утворюють цей енетеротип, можуть поглинати прості цукри, що свідчить про їхню здатність відігравати роль у модуляції імунної системи. Yang et al. описали, що енетеротипи є достатньо стабільними, але можуть змінюватись під впливом дієти [66]. Композиція мікробіоти кишківника здорових дорослих осіб у багатьох дослідженнях залишається відносно стабільною впродовж тривалого часу, що свідчить про загальну стійкість мікробного середовища та енетеротипів. Однак, згідно з аналізом довготривалих метагеномних даних HMP (Human Microbiome Project — Проєкт «Мікробіом людини») [63], близько 16% учасників змінили передбачуваний енетеротип протягом пів року, що вказує на певну гнучкість і відсутність чітких меж між енетеротипами.

Розрізнення цих моделей вимагає більше даних про відповідь мікробіоти на різні впливи та порушення (екзогенні впливи, що призводять до змін), такі як антибіотики, трансплантація фекальної мікробіоти або дієтичні втручання. Наприклад, короткотривала антибіотикотерапія призводить до значних змін мікробного складу з частковим відновленням, але також може повністю зруйнувати мікробну спільноту та спричинити колонізацію патогенами (напр., *Clostridium difficile*).

Дієтичні втручання мають менш значний вплив і дозволяють досліджувати стійкість мікробіоти у відповідь на зміну харчового патерну. Значущі зміни можуть виникати вже через 4 дні, а через 10 днів енетеротипи зазвичай повертаються до початкового стану, що свідчить про резилієнтність (здатність до відновлення). Попри загальну стабільність енетеротипів, існують відмінності у здатності до відновлення між різними енетеротипами — зокрема, для Firmicutes-домінантного передбачено

найнижчий загальний темп росту бактерій, що може спричинити повільніше повернення до рівноваги [58].

1.3. Поняття кишково-мозкової вісі. Імуномодулюючі властивості кишкової мікробіоти в нормі та в умовах її змін

З огляду на те, що мікробіом є складною, високоорганізованою екосистемою, яка бере участь у регуляції численних фізіологічних функцій, зокрема у формуванні та підтриманні імунної відповіді [171], особливого клінічного значення набуває розуміння того, які мікроорганізми колонізують ті чи інші ділянки організму, та яку функціональну роль вони при цьому виконують. Саме це питання стало предметом численних фундаментальних досліджень у галузі вивчення мікробіому в нормі та його зв'язку із захворюваннями [140, 170, 172, 180].

Встановлено, що мікроорганізми відіграють ключову роль не лише в індукції ефективної імунної відповіді проти патогенів, але й у формуванні імунної толерантності та підтриманні системного гомеостазу [38]. На основі сучасних даних встановлено, що порушення толерантності до мікробіоти, як на рівні вродженого, так і набутого імунітету, є значущим предиктором у розвитку імунозалежних і аутоімунних патологій [125, 179].

Також мікробіом кишківника пов'язують із низкою як кишкових, так і позакишкових захворювань. Багато масштабних досліджень, присвячених вивченню мікробіому кишківника та його значущості, було проведено при певних гастроінтестинальних патологіях [67], таких як запальні захворювання кишківника [137, 158], целиакія [138, 139], синдром подразненого кишківника, колоректальний рак [141, 156], хронічні захворювання печінки або патології підшлункової залози [157]. Все більше доказів підкреслюють кореляцію між аномальними змінами кишкової мікробіоти та різними типами захворювань, включаючи аутоімунні

захворювання, метаболічні захворювання (такі як ожиріння та синдром полікістозних яєчників), рак (такі як рак молочної залози, колоректальний та підшлункової залози) і навіть захворювання нервової системи (такі як множинна системна атрофія та хвороба Паркінсона захворювання) [68]. Запальні захворювання кишечника, супроводжуються змінами в складі мікробіоти кишечника, і справді, було виявлено надмірне розростання факультативних анаеробів, особливо на тлі активного запалення та порушень метаболізму, включно з жовчними кислотами (ЖК), коротколанцюговими жирними кислотами (КЖК) [152] та шляхами ацилкарнітинів [33].

Існує також двосторонній зв'язок між кишечником і ЦНС, відомий як кишково-мозкова вісь, у якій вегетативна нервова система впливає на імунний гомеостаз кишечника, а мікробіом кишечника регулює роботу ЦНС шляхом виділення таких речовин, як триптофан і КЖК [7, 167]. Отже, вісь «кишківник — мозок» включає нейрональну сигналізацію, нейроендокринні шляхи та модуляцію імунної відповіді [126]. Цей подвійний зв'язок потребує детального вивчення, але вказує вже сьогодні на зв'язок мікробіому з імуноопосередкованими захворюваннями та стратегіями втручання та лікування цих захворювань [69]. Тому вісь «кишківник — мозок» розглядається як потенційна терапевтична мішень у лікуванні РС [3], адже зміни в одній системі можуть призвести до покращення або розладу іншої [70, 69]. Порушення стабільності мікробіому називається дисбіоз [71]. Дисбіоз кишечника асоціюється з деякими нейродегенеративними захворюваннями [72], наприклад розсіяний склероз та хвороба Паркінсона [73]. При РС імунні клітини, головним чином CD4⁺ Т-хелпер 1 (Th1) і CD4⁺ Т-хелпер 17 (Th17) лімфоцити, проникають в ЦНС через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр і викликають руйнування нервових структур, таких як мієлін і аксони [74, 69]. Насправді мікробний дисбаланс і переважання

специфічних мікробних форм в кишківнику визначають диференціювання Т-хелперних клітин CD4⁺ на різні типи деструктивних (наприклад, Th1 і Th17) або захисних (наприклад, регуляторні Т-клітини) запальних клітин ЦНС [75]. Вважається, що збільшення кількості «прозапальних» кишкових мікроорганізмів, таких як *Methanobrevibacter* і *Akkermansia muciniphila* підсилює прозапальні реакції та пошкоджує цілісність ГЕБ [142, 173] у пацієнтів з РС головним чином через сприяння опосередкованим Т-клітинами прозапальним відповідям, активацією дендритних клітин і агрегацією запальних клітин [76]. Однак зазначимо, що попри значні зусилля, спрямовані на характеристику мікробіомів здорових людей, чітке визначення поняття «здоровий» кишковий мікробіом залишається невизначеним [154].

Значне мікробне різноманіття навіть у межах однієї ділянки тіла серед здорових індивідів, особливо на високому таксономічному рівні — родів, видів або штамів частково пояснює відсутність еталонного мікробіому та його складу. Через те, що деякі таксони варіюють монотонно, тоді як інші демонструють бімодальні або ще складніші типи розподілу, не існує простої та універсальної характеристики мікробного ландшафту, в тому числі для великих популяцій і географічних регіонів. Значна міжіндивідуальна варіабельність у складі мікробіоти була задокументована в низці досліджень, зокрема в рамках проєкту «Мікробіом людини» [63], та в Європейському консорціумі з метагеноміки кишківника (MetaHIT) [77], а також багатьох інших популяційних ініціатив [154, 177, 178]. Висока варіабельність може бути зумовлена й унікальними комбінаціями стохастичних та детермінованих факторів, що впливають на формування мікробних спільнот [78]. Крім того, мікробіом є динамічною системою, що змінюється під впливом раціону, медикаментозних втручань та інших чинників середовища. Попри те, що причинно-наслідкові зв'язки між дисбіозом та імунною патологією залишаються не до кінця

з'ясованими, численні дослідження вказують на відмінний за складом мікробіом у контексті запалення, що, як правило, характеризується зниженням представників типів Firmicutes і Bacteroidetes та підвищенням частки Actinobacteria і Proteobacteria [34, 137].

1.4. Зв'язок харчування, розсіяного склерозу та змін мікробіоти

Склад мікробіоти, а отже й процеси ферментації та метаболізму в товстій кишці, можуть зазнавати суттєвих змін під впливом екзогенних впливів, наприклад, компонентів раціону господаря [34]. Тому серед факторів навколишнього середовища особлива роль відводиться вивченню харчування як чиннику, що модифікується та має прямий вплив на склад мікробіоти, яка в свою чергу модулює імунну відповідь [161].

Особлива роль в цьому контексті відводиться направленню дієтичних втручань на регуляцію балансу мікробіоти кишківника, яка, як ми уточнювали в минулому розділі, зосереджена на співвідношенні Firmicutes/Bacteroidetes ratio — співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes (F/B ratio) та достатніх рівнях протизапальних бактерій, які продукують КЖК [41]. Зазначимо, що синтез КЖК шляхом анаеробної ферментації складних полісахаридів, відповідно до результатів попередніх досліджень, це перше метаболічне завдання, повністю залежне від мікробного «органу». У цьому процесі такі волокнисті субстрати, як целюлоза, пектин, інουλін, крохмаль із високим вмістом амілози, а також глікани слизової оболонки [174], продукувані самим організмом, ферментуються симбіотичними мікроорганізмами, насамперед із типів Firmicutes і Bacteroides [168]. У результаті утворюються КЖК, зокрема ацетат, пропіонат і бутират [165]. Ці КЖК засвоюються тканинами господаря, забезпечуючи близько 5–15% добової потреби організму в енергії. Серед них бутират є основним джерелом енергії для колоноцитів — клітин

епітелію товстої кишки [143]. Ці клітини окиснюють бутират до CO_2 , що зменшує рівень кисню в просвіті кишки, підтримуючи анаеробне середовище, яке є критичним для резистентності до патогенів, імунного гомеостазу [153] та росту бутират-продукуючих анаеробних мікроорганізмів, формуючи класичний позитивний зворотний зв'язок. Дослідження підтверджують, що таксони, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти, асоціювалися з нижчими показниками інвалідизації при розсіяному склерозі, оцінюючи ступінь неврологічного дефіциту за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale — Розширена шкала ступеня інвалідизації) [79]. Ці прозапальні реакції відіграють істотну роль у патогенезі аутоімунних захворювань шляхом зниження регуляторних Т-клітин і сприянні активації клітин Th17 [80, 166]. КЖК, зокрема бутират, ацетат і пропіонат, описуються як жирні кислоти з менш ніж шести атомів вуглецю [81]. Вони є головними метаболітами деяких бактерій, що ферментують клітковину і відіграють вирішальну роль у збереженні цілісності ГЕБ та виробництві регуляторних Т-клітин, що підтримує баланс та гомеостаз у ЦНС [82, 152]. Зменшення виробництва КЖК внаслідок дисбактеріозу кишкової мікробіоти було пов'язане з розвитком різних нейродегенеративних захворювань ЦНС [83], включаючи РС. Тому введення КЖК для модифікації дисбактеріозу кишкової мікробіоти є терапевтичною мішенню при деяких патологіях ЦНС. Наприклад, у дослідженні Т. Chen та інші [84] оцінювали вплив перорального лікування бутиратом на перебіг індукованого експериментального енцефаломієліту у мишей. Виявлено зниження демієлінізації та встановлено захисні ефекти бутирату в обраних моделях. Це дослідження також виявило, що бутират може сприяти ремієлінізації та диференціації незрілих олігодендроцитів [84]. В одному дослідженні введення пропіонату при РС у пацієнтів було пов'язано зі зміщенням балансу від клітин Th17 до регуляторних Т-клітин, пов'язаних із корекцією

дисбалансу кишкового мікробіому через два тижні. Крім того, окрім імуномодулюючої дії, виявлено сприятливий вплив введення пропіонату на поліпшення клінічних результатів, включаючи частоту рецидивів і шкалу інвалідності [85].

Враховуючи дані літератури, пацієнтам з РС рекомендується дієта з високим вмістом клітковини, що складається з фруктів і овочів, оскільки це було пов'язано з меншою тяжкістю захворювання, меншою інвалідністю та меншою кількістю рецидивів у різних дослідженнях [86, 87]. Кілька експериментальних досліджень виявили значний і позитивний зв'язок між високим споживанням солі та підвищеним ризиком дисбактеріозу кишкової мікробіоти [88]. Дієта з високим вмістом солі може збільшити співвідношення чисельності Firmicutes до Bacteroidetes, що може пригнічувати КЖК-виробництво. У результаті ці зміни можуть порушити імунний гомеостаз і призвести до запальних захворювань (88, 89).

Однак потрібно критично аналізувати літературу, адже в деяких дослідженнях взаємозв'язку між рівнем рецидивів та перебігом РС та дієтою із високим рівнем споживання солі не було виявлено [90]. Окрім уточнення впливу дієти за певним нутрієнтом, багато досліджень стосуються уточнення впливу дієти з високим вмістом жиру, яка є більш поширеною в західних країнах. Дані з Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC, США) вказують на те, що протягом останніх 30 років споживання загального жиру американцями зросло з 119 г на добу до 155 г на добу (85 г з яких мононенасичені жири), що становить 42 % від загальної кількості споживання енергії [91]. Поточна рекомендована дієтична норма для споживання жирів для дорослих коливається від 20 до 35 % від загальної добової норми калорій за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Рекомендований рівень споживання насичених жирних кислот не повинен перевищувати 10 % загальної

добової калорійності [92]. Глибокий вплив дієт із високим або низьким вмістом жирів на склад фекальної мікробіоти показав, що високожирова дієта сприяє зростанню співвідношення Firmicutes : Bacteroidetes [94, 95], що виявлено не тільки в закордонних дослідженнях, а й задокументовано в дослідженні [93] в українській популяції. В той самий час встановлено, що такий тип харчування може змінювати мікробіом кишківника шляхом зменшення кількості Bacteroidetes і зміщення в бік Firmicutes і Proteobacteria. [69, 96]. Збільшення ж Proteobacteria асоційовано з прозапальним статусом і більшим ризиком рецидиву та тяжкістю перебігу захворювання [97] при РС. Крім того, кілька досліджень виявили зв'язок між споживанням жиру в раціоні та збільшенням запальних маркерів (наприклад, Інтерлейкін-6) і гормонів жирової тканини (наприклад, лептину) у пацієнтів з РС [98]. Дослідження дієт показало, що споживання середземноморської дієти (СД) або її окремих компонентів, таких як продуктів із високим вмістом клітковини (фрукти та овочі), посилюють нейрорегуляторне виробництво КЖК шляхом ферментації комменсальними мікроорганізмами [99] при РС, наприклад Lactobacilli, Bacteroides і Prevotella. Інші дослідження показали, що дотримання середземноморської дієти може уповільнити інвалідизацію, сприяючи кращій якості життя дорослих з РС [100] (3). Тому, на сьогодні, в рамках консультування, пацієнтам з РС пропонується використання середземноморського типу дієти. Це поєднання різноманітної їжі з високим вмістом природних пребіотиків, що асоціюється зі зниженням ризику РС та пов'язаних із цим симптомів [101, 162]. Крім того, вибір дієти людей з РС може бути пов'язаний із покращенням якості життя через полегшення таких симптомів, як втома та депресія [102, 155, 164].

Однак, враховуючи ранній етап досліджень та часто їхні контрверсійні результати [69, 101, 85, 96], є необхідність у проведенні подальших експериментів та обсерваційних спостережень, щоб зміцнити

уявлення про роль мікробіоти кишківника, пов'язати її із харчуванням та клінічним перебігом як кінцевою точкою направлених зусиль [172].

1.5. Харчування при РС: сучасні уявлення і виклики

Взаємодія між РС і мікробіомом кишківника є складною, багатовекторною та неоднозначною. Вивчення складу мікроорганізмів кишківника — це нова область вивчення, яка є перспективною для розробки комплементарних до основної терапії втручань [163, 172]. Фактори, які можна змінювати, такі як дієта та її вплив на видове та родове різноманіття кишкової мікробіоти, становлять особливий інтерес, оскільки вони можуть виявляти імуномодуючі та нейропротекторні ефекти, актуальні для РС [69]. Окрім цього, дієтичне втручання є надзвичайно привабливим підходом, оскільки воно представляє простий метод із відносно низьким ризиком для потенційного покращення результатів у пацієнтів із РС з метою досягнення ремісії та покращення клінічного статусу, самопочуття та очікуваної тривалості життя пацієнтів із РС [101]. Незважаючи на те, що вищеописані ефекти потенційно можуть застосовуватись у клінічній практиці, подальші дослідження необхідні для більш потужної доказової бази, адже рішення про дотримання певного типу дієти після діагностики РС має ґрунтуватися на медичних порадах, які в свою чергу спираються на незалежні дослідження.

У свою чергу, потрібно пам'ятати, що окрім надання рекомендацій, варто проводити оцінку сприйняття пацієнтами, розуміння та якості порад, які вони отримують [146]. Медична грамотність пацієнтів може відігравати ключову роль у додатковій терапії та впливати на результати лікування і якість життя [144]. Ефективність дієтичних рекомендацій залежить не лише від їхнього змісту, а й від рівня усвідомлення та розуміння з боку пацієнта [145].

Одним із чинників ризику у сфері харчування при нейродегенеративних та аутоімунних захворюваннях є наявність великої кількості інформації в інтернеті, яка містить суперечливі дані, подекуди потенційно шкідливі. У неінтервенційному перехресному дослідженні за участю осіб з РС неврологи отримали найвищі оцінки пацієнтів щодо якості інформації: 66,6% пацієнтів оцінили отриману інформацію «відмінно», тоді як онлайн-інформація була оцінена як «достатня» лише 25,8% учасників [103]. Згідно з літературою, основними проблемами, з якими стикаються пацієнти з РС при пошуку дієтичних порад в інтернеті, є непослідовність інформації та труднощі з оцінкою її достовірності, що спричиняє значну невизначеність. Обговорення у фокус-групах показали, що учасники не мали чіткого уявлення або відчували невпевненість щодо складових здорового харчування загалом, незалежно від його потенційного впливу на РС [104]. У шведському якісному дослідженні, що включало шість фокус-груп, пацієнти з РС повідомили про кілька труднощів, пов'язаних із харчовим режимом, серед яких: плутанина щодо надійних джерел інформації, скептицизм щодо національних рекомендацій із харчування, перевага персоналізованих підходів, бар'єри у впровадженні змін у раціон, труднощі з оцінкою ефективності харчових підходів та бажання мати конкретні рекомендації з харчування для пацієнтів із РС [104]. Зважаючи на потенціал дієтичних змін для покращення метаболічного здоров'я та клінічних результатів у осіб із РС, існує потреба в комплексному навчанні пацієнтів здоровому харчуванню [105]. Підвищене дотримання СД було незалежно пов'язане зі зниженням рівнів надмірної ваги/ожиріння та абдомінального ожиріння у пацієнтів із РС. Крім того, більше дотримання СД асоціювалося з нижчою частотою розвитку важкої інвалідності, вищими рівнями фізичної активності, покращенням якості життя, зменшенням депресивних симптомів [155] і вищими рівнями певних біохімічних показників крові [105, 101, 107].

Натомість недостатність рівня знань про харчування була пов'язана з більшою частотою дотримання режиму харчування, що включає фастфуд і швидку їжу, так званий “західний тип дієти” [106].

Хоча в огляді літератури наведені дослідження, що вивчали кишкову мікробіоту при розсіяному склерозі, даних, характерних для населення України з цим захворюванням, немає. Враховуючи різні харчові звички та соціально-економічні чинники в регіоні, відсутність інформації про рівень якості надання та отримання порад щодо харчування для пацієнтів з РС, відсутність оцінки задоволеності пацієнтами отриманими рекомендаціями, необхідно провести дослідження для уточнення доступності інформації та її консистентності, всебічно оцінити харчовий досвід пацієнтів, співставити його із рекомендованими значеннями згідно міжнародних стандартів збалансованого харчування та дослідити вплив мікробіому на РС в Україні. Ці висновки можуть допомогти визначити характеристики, пов'язані з мікробіотою, і сприяти більш персоналізованому терапевтичному підходу для пацієнтів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

2.1. Дизайн дослідження та характеристика учасників

Дослідження складалося з двох етапів, кожен із яких мав окрему мету, інструменти збору даних і методи аналізу.

Перший етап дослідження був спрямований на всебічну оцінку досвіду хворих на РС щодо їх харчування та аналізу рівня задоволеності якістю отриманих дієтичних рекомендацій в українській популяції. Для вирішення поставлених завдань проведено одноцентрове крос-секційне обсерваційне розвідкове дослідження зі змішаним методологічним підходом (з кількісним і якісним компонентами), яке проводилось у період з червня 2024 року по грудень 2025 року на клінічній базі кафедри неврології у відділенні демієлінізуючих захворювань нервової системи, КНП «Київська міська клінічна лікарня №4». Ретроспективний аналіз генералізованої сукупності включав 120 амбулаторних та стаціонарних карт пацієнтів із електронної медичної інформаційної системи КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» та передбачав послідовне застосування критеріїв включення та виключення, внаслідок чого до остаточного дослідження було включено 59 пацієнтів, 7 з яких не пройшли анкетування до кінця або відмовились від участі і тому фінальна вибірка становила 52 пацієнти з підтвердженим діагнозом РС (код за МКХ-10 G35), віком >18 років, які не мали супутніх гастроентерологічних діагнозів, які проживали в Україні та розмовляли українською як основною мовою. У межах I етапу дослідження додатково було застосовано якісний

підхід із використанням напівструктурованого інтерв'ю десяти респондентів, що дозволив глибше вивчити погляди та досвід респондентів, виявити прогалини у поточній харчовій обізнаності пацієнтів із встановленим діагнозом РС; визначити основні джерела інформації, якими користуються пацієнти зі встановленим діагнозом РС; оцінити якість отриманих харчових рекомендацій, їх консистентності та зрозумілості пацієнтам; провести порівняльну оцінку задоволеності пацієнтами отриманими рекомендаціями від лікарів та з інтернету; визначити необхідність розробки навчальних матеріалів для підвищення медичної харчової грамотності пацієнтів як інструменту покращення якості життя пацієнтів із РС.

Метою другого етапу дослідження було визначення нутритивних профілей пацієнтів з РС та відповідність їх харчового раціону рекомендованим нормам за міжнародними стандартами збалансованого харчування (Dietary Guidelines for Americans 2020-2025 [120] та ВООЗ [92]) з наступним визначенням типового, родового та видового складу мікробіоти кишківника з оцінкою причинно-наслідкових зв'язків між дієтою, мікробіотою кишківника та важкістю перебігу РС. Для досягнення наукових завдань, визначених на цьому етапі було проведено одноцентрове, обсерваційне, крос-секційне, описово-аналітичне, кількісне дослідження, яке включало проведення клінічного та неврологічного огляду учасників з оцінкою інвалідизації за ступенем EDSS, аналізу інструментальних (МРТ головного та спинного мозку) та лабораторних даних (олігоклональні смуги у лікворі, рівень вітаміну D в сироватці крові), а також забір біологічного матеріалу (кал) із використанням послідовної методології обробки та зберігання всіх зразків з наступним проведенням секвенування 16S рРНК в учасників, які відповідали критеріям включення та надали згоду на надання біологічного матеріалу. До критеріїв включення на даному етапі було додано наступні обмеження:

вік від 20 до 40 років, відсутність загострення захворювання на момент забору біоматеріалу, відсутність проходження пульс-терапії на момент забору біоматеріалу та протягом останніх 3 місяців, відсутність антибіотиків протягом попередніх 6 місяців, відсутність використання пробіотиків протягом попередніх 6 місяців, відсутність вагітності. Ліковані пацієнти в когорті включали тих, хто отримували хворобо-модифікуючу терапію (ХМТ) протягом принаймні 3 місяців не змінюючи її. Пацієнти, які не отримували лікування вважалися такими, якщо не отримували лікування стероїдами протягом попереднього місяця та не отримували лікування модифікуючою терапією протягом попередніх 3 місяців. Також в даному дослідженні було залучено 5 здорових добровольців без неврологічної патології, зіставних з основною групою за антропометричними та соціально-демографічними показниками. Загальна кількість учасників в даному етапі дослідження становила 33 особи, з яких 28 пацієнтів із діагнозом РС та 5 здорових добровольців. До числа основних проаналізованих показників увійшли: енетротип, індекс Шеннона для оцінки мікробної різноманітності (альфа-різноманітність), F/V співвідношення, типовий, родовий та видовий склад бактерій в зразку.

Враховуючи відсутність уніфікованих стандартів щодо розміру вибірки в дослідженнях мікробіоти та нутритивного статусу, а також експлоративний характер дослідження з відсутністю попередніх даних щодо української популяції, формальний аналіз потужності не проводився. Розмір вибірки було визначено на основі наявності ресурсів, з урахуванням логістичних можливостей, доступності біозразків і попередніх публікацій у суміжній тематиці. Такий підхід узгоджується з практикою подібних публікацій в даній галузі [76].

Дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням

пацієнтів відповідно до Гельсінської декларації та погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця (протокол №115, 7 листопада 2018 року). У пацієнтів отримано поінформовану письмову згоду на участь у проведенні дослідження.

2.2. Методи дослідження

Соціо - демографічні дані

Усі учасники надали соціально-демографічні та інші клінічні дані, які включали вік, стать та розрахований на їх основі показник індексу маси тіла. Всі клінічні, лабораторні, інструментальні та соціо-демографічні дані вводились в RedCap, сформовану дисертантом самостійно відповідно до дизайну дослідження. Вибір системи ведення клінічної інформації базувався на основі відповідності стандартам HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) для безпечного зберігання сенситивних медичних та наукових даних.

Неврологічний огляд

Неврологічний огляд проводився дисертанткою під час візитів пацієнтів до лікарні. Інвалідність пацієнтів з РС була кількісно визначена за розширеною шкалою статусу інвалідності EDSS (англ. Expanded Disability Status Scale), яка оцінює сім неврологічних областей (зорову, стовбурову, пірамідну (моторну), мозочкову (координаційна), сенсорну, церебральну та кишкову/функцію сечового міхура). Було використано оцінку тяжкості перебігу РС класифіковану як «легкий або помірний», якщо рівень EDSS становить <4 , і «важкий», якщо рівень EDSS $\Rightarrow 4$. Порогове значення для класифікації пацієнтів відповідно до їх статусу інвалідності оцінювалось як EDSS $>3,0$, де EDSS <3 класифікується як відсутність інвалідності, а $\geq 3,5$ — інвалідність.

Анкетування та оцінка медичної грамотності пацієнтів

На першому етапі дослідження здійснювався збір первинних даних шляхом клінічного обстеження, що передбачало збір анамнезу та проведення неврологічного огляду, після чого застосовувалася авторська анкета, розроблена дисертанткою. Анкета включала 18 запитань, згрупованих за трьома тематичними блоками: клініко-анамнестичні відомості, особливості раціону та харчовий досвід, оцінка джерел, якості та сприйняття дієтичних порад. Питання були переважно закритого типу з варіантами відповідей - 10, відкритого типу - 6 та з варіантами відповідей за шкалою Лайкерта - 2. Анкета була запропонована 47 пацієнтам шляхом використання QR-коду із посиланням на опитування та 5 пацієнтів отримали дзвінок та електронний лист із посиланням додатково через технічні складнощі. Заповнення кожного опитування займало приблизно від 10 до 15 хвилин. Деякі пацієнти звернулися до дослідників за роз'ясненнями, і всі додаткові питання були вирішені. Протягом усього дослідження дотримувались заходів суворої конфіденційності, щоб захистити дані учасників. Вся зібрана інформація була анонімною та надійно збережена. Всі пацієнти були проінформовані про мету дослідження, вони дали згоду на їхню добровільну участь і були проінформовані про право вийти з дослідження в будь-який час без наслідків. Фінансової компенсації за участь не передбачалось.

Для глибшого розуміння досвіду пацієнтів проведено напівструктурні інтерв'ю, протокол яких був розроблений дисертанткою та валідований міжнародними експертами з Harvard Medical School та побудований таким чином, щоб уточнити основні виклики та досвід пацієнтів із РС по темі харчування при встановленому діагнозі з наступним семантичним кодуванням за допомогою індуктивного тематичного контент-аналізу. Глибинні інтерв'ю тривали до часу насичення, коли не було отримано додаткової нової інформації з

додаткових інтерв'ю. Інтерв'ю проводилось 1 дослідником за методологічної підтримки дослідницької групи. Було проведено два пілотних інтерв'ю для розвитку навичок і розуміння взаємодій, а деякі запитання були перефразовані спільно між авторами дослідження. Інтерв'ю виконувались віч-на-віч та мали запропоновану структуру, що дозволяла оцінити індивідуальний досвід отримання медичної послуги та виявляла проблеми, з якими стикають пацієнти з встановленим діагнозом розсіяного склерозу з паралельним вивченням зацікавленості пацієнтів даною темою. Інтерв'ю проводилися із дотриманням суворих заходів конфіденційності, доступ до ідентифікаційних даних був обмежений. Співбесіди проводилися в тихій приватній обстановці, щоб сприяти відкритому та чесному діалогу, забезпечуючи комфорт і мінімізуючи відволікання, лише лікарка-дослідниця і пацієнт були присутні в кімнаті. Особливу увагу інтерв'юверка приділяла створенню середовища без засудження, де учасники відчували повагу та безпечно ділилися особистим досвідом. Троє людей обрали інтерв'ю за допомогою цифрового відеоінструменту, записаного у вигляді відеофайлів, а семеро обрали особисті інтерв'ю в лікарні, які були занотовані. Інтерв'ю тривали в середньому 20 хвилин 54 секунди, загальна тривалість 209 хвилин (з коливаннями від 15 до 30 хвилин). Даний час надавав можливість задовольнити всі індивідуальні потреби, такі як перерви чи паузи під час сесії. Інтерв'ю були або записані на відео за допомогою захищених пристроїв і дослівно розшифровано, або законспектовані. Стенограми були анонімні. За участь учасникам не було запропоновано фінансової компенсації.

Збір біозразків

Кожному пацієнту дослідниця попередньо пояснювала та надсилала інструкції щодо правил збору зразків. Було використано послідовну методологію обробки та зберігання всіх зразків. Суб'єкти дослідження

відібрали одну пробу калу, отриману в будь-який час доби без особливих дієтичних обмежень. Учасники дослідження збирали зразок калу вдома. Зразок поміщали в стерильний контейнер ложечкою, призначеною для забору біологічного матеріалу (кала). Зразок калу пацієнт доставляв до клініки протягом 3–24 годин, де зразки пронумерували та помістили в коробку з пакетами з льодом перед транспортуванням до лабораторії, де їх помістили в морозильну камеру та заморозили при -18°C після отримання. Зразки піддавали лише одному циклу вільного розморожування.

Аналіз мікробіоти кишківника

Секвенування гена 16S рРНК було виконано на платформі Illumina MiSeq з використанням праймерів, націлених на варіабельні області V3 і V4 відповідно з наступним біоінформатичним аналізом.

Мікробна ДНК була виділена зі зразків фекалій за допомогою набору Quick-DNA™ Fecal/Soil Microbe Miniprep Kit (Zymo Research, США). Кількісне визначення ДНК проводили за допомогою спектрофлуориметричного аналізу DeNovix dsDNA Broad Range Assay на флуориметрі Denovix QFX (DeNovix, США). Оптимальний діапазон введення 2,5-25 нг і концентрація 0,5-5 нг/мкл були дотримані в усіх зразках.

Підготовку бібліотеки NGS проводили за допомогою ViennaLab 16S Microbiome NGS Assay (ViennaLab Diagnostics GmbH, Австрія). Після екстракції ДНК варіабельні бактеріальні ділянки V3-V4 гена 16S рРНК ампліфікували за допомогою цільових специфічних праймерів. Цей процес супроводжувався очищенням продуктів ПЛР магнітними кульками. Після цього була проведена індексуєча ПЛР. Для кожного зразка була обрана унікальна комбінація прямого та зворотного індексування праймерів. Після другого очищення магнітними кульками ми встановили електрофорез у капілярному гелі за допомогою Agilent TapeStation (Agilent, США), щоб оцінити розподіл бібліотеки за розміром.

Кількісне визначення бібліотеки проводили за допомогою аналізу високої чутливості dsDNA на флуорометрі Denovix QFX (Denovix, США) і набору бібліотеки KAPA (Roche, Швейцарія) на системі qPCR Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Нормалізацію бібліотеки, розведення та об'єднання проводили відповідно до кількісних даних. Секвенування було налаштовано на системі Illumina MiSeq, а аналіз даних NGS проводився за допомогою інструменту ViennaLab Microbiome Analysis Webtool (ViennaLab Diagnostics GmbH, Австрія). Де зчитані пари об'єднуються за допомогою BBMerge і фільтруються для мінімальної довжини за допомогою SeqKit. Cutadapt використовується для обрізання зчитувань. Конвеєр класифікації зчитувань використовує систему класифікації послідовностей CLARK для класифікації зчитувань на видовому рівні [26]. Система CLARK базується на дискримінаційних k-мерах у базі даних послідовностей. База даних послідовностей, яка використовується конвеєром класифікації, побудована на основі послідовностей із баз даних SILVA [27] і UNITE [28, 29], з додатковими послідовностями людини з бази даних нуклеотидів NCBI та збірки еталонного геному людини GRCh38. Таксономію видів, яка використовується в читаній класифікації, завантажено з NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/>).

Ідентифіковані зчитування людини та їхні результати не включаються в результати вимірювання кількості. Статистика різноманітності розраховується на основі результатів чисельності на рівні видів за допомогою MOTHUR [30]. Секвенування мікробіомів та аналіз даних NGS проводились дисертантом в CSD LAB, Київ, Україна за попередньо укладеним договором.

Нутритивне профілювання

Нутритивне споживання було оцінено на основі даних отриманих за допомогою валідованої та адаптованої української версії «the EPIC-Norfolk FFQ» (Шатило С., Соловійова Г., 2024) [119]. Ця версія складається зі 124

продуктів харчування, з якої вилучено продукти, які недоступні або рідко вживаються в Україні, такі як марміт, крес-салат, кіш, горліки та деякі види маргарину. Середня тривалість складання анкети становила 35 хв. Варіанти частоти для кожного пункту були такі: «ніколи або рідше одного разу на місяць», «1-3 на місяць», «2-4 на тиждень», «5-6 на тиждень», «Один раз на день», «2-3 на день», «4-5 на день», «6+ на день »). Для кожного продукту харчування в «the EPIC-Norfolk FFQ» ми вказали середній розмір порції. Середнє споживання їжі було розраховано (у г), дотримуючись стандартних розмірів порцій та частоти, розрахованої додатково на день. Споживання енергії, макро- та мікроелементів було отримано за допомогою відкритого вихідного коду FFQ EPIC Tool for Analysis (FETA software, MRC Epidemiology Unit, University of Cambridge) [118]. Додатково вибрані харчові продукти, такі як фаст-фуди, кондитерські вироби, солоні закуски, безалкогольні напої, сухі сніданки, ультраоброблене м'ясо, ультраоброблена риба, ультраоброблені молочні продукти, соуси та морозиво, були згруповані відповідно до класифікації NOVA у групу ультраперероблених продуктів (УПП) для подальшого аналізу із ступенем тяжкості перебігу [117, 127]. Для порівняння показників споживання групи респондентів та стандартними рекомендованими значеннями ми аналізували потреби в калоріях на основі віку, статі та рівня фізичної активності кожного учасника, а споживання макро- та мікроелементів відповідно до дієтичних рекомендацій щодо споживання [120]. Заповнення кожного опитування займало приблизно від 30 до 55 хвилин. Кожен пацієнт отримав від дослідника інструктаж щодо правил участі в опитуванні. Ми використовували послідовне пояснення для заповнення опитування з додатковим роз'ясненням у разі запитань. Усі зібрані дані були анонімні та надійно збережені.

Оцінка стилю життя та звичок

Окрім нутритивних даних було зібрано інформацію про руховий режим, паління. Дані про звички куріння, фізичну активність зібрані за допомогою FFQ-опитування. Рівень фізичної активності класифіковано на чотири категорії: (I) низька активність (рутинні завдання: робота по дому, покупки тощо), (II) легка активність (рутинні завдання + 30-60 хвилин помірної активності на день, наприклад, ходьба 3-5 км/год, гімнастика, розтяжка, повільне плавання, легка їзда на велосипеді тощо), (III) активна (рутинні завдання + ≥ 60 хвилин помірної активності/день, наприклад, ходьба 3-5 км/год, гімнастика, розтяжка, повільне плавання, легка їзда на велосипеді тощо), (IV) Дуже активний (активний спосіб життя + додаткові 120 хвилин помірної активності/день АБО + 60 хвилин інтенсивної діяльності, наприклад, рубання дров, скелелазіння, інтенсивний біг тощо). Статус куріння класифікували як: (I) некурець, (II) курець кальяну, (III) курець сигарет (IV) використання електронних сигарет.

2.3. Статистичний аналіз

Для узагальнення демографічних і клінічних характеристик досліджуваної популяції всіх етапів дослідження використовували описову статистику. Безперервні змінні були представлені як середнє (SD) або медіана (IQR), тоді як категоріальні змінні були представлені як частоти та відсотки. Висновки були представлені у формі діаграм і таблиць, що дозволило об'єктивно представити результати. Якісні дані були проаналізовані за допомогою індуктивного тематичного контент-аналізу для виявлення шаблонів і спільних значень даних. Початкова схема кодування була задокументована у файлі Word із таблицями та текстом. Коди були зібрані в початкові теми. Теми згруповані в шаблони даних на

семантичному рівні. Закономірності та варіації між наборами даних, теми та відповідні коди були пов'язані з отриманими даними із різних інтерв'ю.

Для дослідження мікробіоти, виконувалась попередня обробка даних, яка включала аналіз на наявність аутлаєрів. Для змінних з приблизно нормальним розподілом використовувався метод z-оцінки ($|z| > 3$), тоді як для багатовимірних даних було застосовано алгоритм Isolation Forest. Виявлені аутлаєри при потребі — видалялися. Для порівняння між відносною кількістю бактерій кишківника на рівні типу, роду та виду з лікуванням та між групами застосовано непараметричні тести Краскела–Уоліса, тест Манна–Уїтні з наступною візуалізацією отриманих даних графіками типу violin plot, який поєднує розподіл щільності значень з box-plot елементами (медіана та міжквартильний розмах). Для оцінки мікробіоти також було застосовано аналіз із використанням методів - χ^2 і тесту Фішера-Фрімена-Халтона для порівняння результатів співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, індексу Шеннона, ентеротипу в контрольній групі та пацієнтів з РС. Різноманітність мікробіомів було виявлено за допомогою індексу Шеннона. Для оцінки сили асоціації та розмірних ефектів ми розраховали V Крамера та d Коена. Для оцінки відмінностей між денним споживанням поживних речовин, рівнем фізичної активності, звичкою куріння та категоріями тяжкості РС використовували тест Вілкоксона зі знаком рангів (для даних з ненормальним розподілом) і одновибірковий t-критерій (для даних з нормальним розподілом). Для оцінки зв'язку між концентрацією окремих родів бактерій та тяжкістю перебігу захворювання було використано логістичну регресію. Залежна змінна (тяжкість перебігу) була закодована як бінарна (0 — легкий/помірний перебіг, 1 — тяжкий перебіг). Результати були представлені у вигляді відношень шансів (ВШ) з відповідними 95% довірчими інтервалами. Статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics (версія 23.0; Armonk, NY: IBM Corporation) та статистичного середовища обробки даних R (ver 4.0, r-project.org). Усі основні порівняння та моделі супроводжувалися відповідною оцінкою р-значення відповідно до загальноприйнятої практики в біомедичних науках. Однак, з огляду на дослідницький характер роботи, обмежений обсяг вибірки та високу варіабельність біологічних даних, додатково було розраховано величину ефекту (effect size) та довірчі інтервали для ключових показників. У тих випадках, коли р-значення не досягало формального рівня значущості, але спостерігався виражений ефект з практичної точки зору (наприклад, чітка тенденція або клінічно значуща різниця), до інтерпретації результатів залучалась інформація про розмір ефекту та ширину довірчого інтервалу (ДІ).

РОЗДІЛ 3. ДОСВІД ОТРИМАННЯ НУТРИТИВНОЇ ІНФОРМАЦІЇ В УКРАЇНІ: ОЦІНКА ЯКОСТІ, ДОСТУПНОСТІ ТА ЗАДОВОЛЕНOSTІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

3.1. Частотність, джерела та сприйняття харчових порад: кількісний аналіз

РС є хронічним захворюванням, тож обізнаність пацієнтів щодо принципів харчування відіграє важливу роль у ефективному контролі перебігу хвороби, що, своєю чергою, підкреслює значущість належного рівня медичної грамотності у сфері нутриціології. Враховуючи наявність великої кількості неконсистентної інформації в інтернеті та відсутність даних оцінки медичної грамотності пацієнтів в Україні щодо питань харчування при розсіяному склерозі, немає розуміння щодо відповідності харчового раціону неврологічних пацієнтів стандартним рекомендованим нормам споживання нутрієнтів для підтримки здорового способу життя. Враховуючи потенційну важливість дієти та її можливий вплив на прогресування захворювання та вищенаведені причини це дослідження мало на меті об'єктивно виміряти досвід та уявлення пацієнтів щодо дієтичних порад, які вони отримували.

Дослідження охоплювало когорту з 52 пацієнтів з діагнозом РС, що складалася з 34,6% (n=18) чоловіків і 65,4% (n=34) жінок. Соціально-демографічні характеристики учасників дослідження продемонстрована в табл. 3.1.1.

Демографічні характеристики респондентів

Змінна	Число
Загальна кількість респондентів, n (%)	52 (100,00)
Вік, роки, медіана	36 (20-68)
Вік 20-30 років, n (%)	15 (28,85)
Вік 30-40 років, n (%)	19 (36,54)
Вік 40-50 років, n (%)	9 (17,31)
Вік 50-60 років, n (%)	7 (13,46)
Вік 60-70 років, n (%)	2 (3,85)
Стать, n (%) Чоловіча	18 (34,6)
Стать, n (%) Жіноча	34 (65,4)

У більшості учасників був діагностований РРТП, що становило 86,5% (n=45) вибірки, серед респондентів 9,6% (n=5) мали ППТП РС і 3,9% (n=2) ВПТП РС. Половина учасників (50%, n=26) повідомили, що приймали терапію, що модифікує захворювання (ХМТ).

Значна частка пацієнтів (70,6%, n=36) визнали роль харчування в лікуванні РС як значущу. Однак лише 49% (n=25) обговорювали питання харчування зі своїми лікарями, і лише 10,6% (n=5) отримували корисні харчові ресурси від своїх неврологів. Середня задоволеність дієтичними рекомендаціями визначена як помірна, з оцінкою 3,6 з 5. Серед учасників 43,5% (n=10) були повністю задоволені рекомендаціями, 17,4% (n=4) висловили повне незадоволення, підкреслюючи помітні прогалини в дієтичних порадах.

Значна частка пацієнтів (67,35 %, n=33) шукали інформацію щодо дієти в інтернеті, звертаючись до різних джерел після консультації. Найчастіше згадувалися україномовні спеціалізовані асоціації (19,5%,

n=9), англomовні асоціації (17%, n=8), Facebook (10,6%, n=5) та YouTube (12,8%, n=6).

Незважаючи на самостійний пошук, лише 29,63% учасників знайшли вичерпні відповіді на свої запитання, тоді як 60,6% (n=20) вказали, що отримали часткову інформацію. Зокрема, 11,11% респондентів, які покладалися виключно на україномовні ресурси, повідомили, що не змогли знайти жодної актуальної інформації. Загальна якість онлайн-ресурсів була оцінена на 3,7 з 5, що вказує на те, що надійність і повноту доступних цифрових ресурсів для пацієнтів з РС можна значно покращити [147, 149].

Щодо харчової поведінки, 44% (n=23) учасників не дотримувались певної дієти, тоді як 25,5% (n=13) змінили дієту, найчастіше виключаючи солодкі напої, свинину та смажену їжу. Ці результати свідчать про те, що хоча деякі пацієнти активно змінюють свій раціон, багато хто залишається невпевненим у ролі дієтичних втручань у лікуванні РС.

При стратифікації за статтю не виявлено статистично значущої різниці у дотриманні дієтичних рекомендацій у 44,1% жінок (n=15) і 55,5% чоловіків (n=10). Крім того, не було виявлено статистично значущої різниці між чоловіками та жінками в їх сприйнятті важливості харчування. Серед респондентів, 64,7% жінок (n=22) повідомили, що вважають харчування важливою темою, у порівнянні з 72,2% чоловіків (n=13) ($P=0,673$) [147].

Серед когорти пацієнтів, у яких діагностовано РРТП РС (n=45), харчові звички відрізнялися: 25 осіб (55,5%) не дотримувались жодного спеціального дієтичного режиму, тоді як 20 пацієнтів (44,5%) повідомили про дотримання певної дієти. Навпаки, серед осіб із прогресуючими формами розсіяного склерозу (включаючи як первинний, так і вторинний прогресуючий РС) (n=7) більшість (n=5, 71,4%) не дотримувались певної

дієти, тоді як лише 2 пацієнти (28,6%) дотримувались дієтичних модифікацій (рис. 3.1.1).



Рис.3.1.1. Дієтичні зміни після встановлення діагнозу

Серед пацієнтів, які не дотримувались певного режиму харчування (n=30), 17 осіб (56,7%) отримували ХМТ, тоді як 13 пацієнтів (43,3%) не проходили жодного профілактичного лікування. Навпаки, серед тих, хто дотримувався певної дієти (n=22), лише 10 пацієнтів (45,5%) отримували профілактичну терапію, тоді як більшість (n=12, 54,5%) не отримувались такого лікування.

Саплементи були поширеними, 51% (n=24) учасників повідомили про використання харчових добавок. Серед них найбільш широко використовувався вітамін D (87,5%; n=21), омега-3 жирні кислоти (45,8%; n=11), вітамін B (33,3%; n=8) і магній (20,8%; n=5).

Наведені результати підкреслюють нагальну потребу в персональних консультаціях щодо дієти, заснованих на свідченнях, і розробці надійних ресурсів по харчуванню для підтримки пацієнтів з РС в ефективному управлінні їх станом [149]. Посилення співпраці між постачальниками

медичних послуг і пацієнтами разом зі створенням надійних навчальних матеріалів може усунути існуючі прогалини в дієтичному підході для людей з РС. Результати цих досліджень опубліковані в нашій попередній роботі [147].

3.2. Якісне дослідження досвіду пацієнтів щодо доступності та ефективності харчових рекомендацій

Демографія респондентів.

Участь взяли 10 осіб, п'ять чоловіків віком 35–55 років і п'ять жінок віком 30–67 років. Пацієнти були з 6 областей України (Сумська n=1, Чернігівська n=1, Київська n=1, Черкаська n=1, Дніпропетровська n=1 та м.Київ n=5). Всі були одружені або мали партнера. До групи увійшло 7 (70%) стаціонарних і 3 (30%) амбулаторних учасників. Всі типи перебігу захворювання були представлені в дослідженні: рецидивуючо-ремітуючий n=7 (70%), первинно-прогресуючий n=2 (20%), вторинно-прогресуючий n=1 (10%). Протокол інтерв'ю наведений в Додатку Б. Після опрацювання інтерв'ю, кодування та тематичного аналізу було виділено 3 основні теми, та 5 підтем (див. таблицю 3.2). Кожна тема представлена разом із відповідними підтемами, підкріпленими цитатами. Аналіз даних із виділенням тем наведено нижче.

Тема 1 Зміни в характері харчування

Зміни в харчових звичках. Після встановлення діагнозу дієта учасників змінилась різними способами, в тому числі в бік більш здорового режиму харчування.

Значна частина активно шукала поради щодо харчування в інтернеті. До загальних змін у харчуванні належало обмеження або виключення алкоголю, жирної та смаженої їжі, а також солодких напоїв. Частина респондентів повідомила про покращення загального самопочуття та

якості життя внаслідок дотримання окремих дієтичних підходів, зокрема середземноморської дієти. Інші прийняли більш спеціалізовану стратегію, виключаючи конкретні групи продуктів, такі як бобові та крохмалисті овочі, додаючи замітники, такі як рослинне молоко. Однією з тактик, що сприяли розвитку відповідальності та послідовності в дотриманні змін у харчуванні, є самоконтроль у вигляді ведення харчового щоденника.

Відсутність змін у дієти у зв'язку із встановленням діагнозу. Не кожен учасник/-ця погодилися на суттєві корекції дієти. Деякі учасники зазначили, що продовжували дотримуватися звичного раціону, що було зумовлено або скептичним ставленням до впливу харчування на стан здоров'я, або психологічними труднощами адаптації до дієтичних обмежень. Багато з них погодилися, що здорове харчування є важливим, але вони хотіли, щоб їхня дієта відповідала їхнім розкладам дня та існуючим смакам.

Тема 2 Бар'єри пов'язані із рекомендаціями, які засновані на свідченнях

Однією з постійних проблем, які були знайдені під час тематичного аналізу була відсутність легкодоступних, доказових дієтичних рекомендацій українською мовою. Відсутність чітких рекомендацій або надійних джерел підкреслюється численними висловлюваннями учасників про невпевненість щодо найкращої дієти для їх стану. Вони висловили занепокоєння щодо суперечливої інформації з інтернет-джерел та лікарів. Були також висловлені скарги щодо відсутності досліджень або клінічних доказів, які підтверджують певні коригування дієти.

Тема 3 Покращення якості надання рекомендацій щодо харчування

Потреба в розробці деталізованих порад. Учасники часто наголошували на важливості отримання чітких порад щодо харчування. Отримано чисельні прохання щодо персоналізації порад та додаткових роз'яснень щодо конкретних дієтичних обмежень. Розуміння не тільки

того, які дієтичні коригування слід зробити, але й базових механізмів впливу нутриціології на перебіг аутоімунного захворювання представляє великий інтерес в опитаних. Двоє респондентів вказали на бажання ретельного, довгострокового планування з визначеними реалістичними цілями, включаючи щотижневі фіксування кількості споживання та їх аналіз.

Недоліки в персоналізованих порадах. Відсутність персоналізованих пропозицій часто змушувала учасників відчувати, ніби їхнім доглядом зацікавлені не в тому ступені, як вони собі це уявляли. Відсутність порад щодо харчування в рамках лікування в досвіді деяких респондентів суперечило тому, як вони бачили функцію харчування в лікуванні їхньої хвороби і тому вони не достатньо задоволені тим, яку інформацію отримали. Хоча учасники $n=7$ сумнівалися в достовірності та надійності інтернет-джерел, відчуття недостатньої обізнаності щодо типів дієт та оптимальних режимів харчування, призвела до самостійного пошуку інформації в інтернеті.

Складнощі в пошуку надійної інформації. П'ятеро учасників шукали різні точки зору або матеріали з перехресними посиланнями, щоб заповнити прогалини в харчових та медичних рекомендаціях. Хоча цей підхід час від часу давав більшу ясність, він також посилював розбіжності в рекомендаціях, що спричинило невпевненість і знижувало довіру пацієнтів до свого медичного досвіду. Учасники підкреслювали потребу в централізованих, надійних інформаційних ресурсах як передумову для отримання узгоджених та обґрунтованих рекомендацій щодо ведення захворювання. Деякі висловили побажання щодо розробки пацієнтських матеріалів із посиланнями на авторитетні джерела. Один із пацієнтів підкреслив, що навіть знання щодо тарілки здорового харчування потребують уточнення та роз'яснення. Матеріали якісного етапу дослідження відображені в роботі [149].

Таблиця 3.2.

Структура тематичного аналізу відповідей респондентів

(У таблиці подано узагальнені теми та підтеми, що були виокремлені під час аналізу напівструктурованих інтерв'ю. Для ілюстрації кожної підтеми наведено типові цитати учасників, які відображають характерну думку або досвід)

Тема	Підтема	Цитата
Зміни в характері харчування		
Зміни в харчових звичках		«Я одразу почав вивчати питання харчування та виключив солодкі напої, жирну їжу та, звичайно, алкоголь». - Пацієнт 2
		«Я пробувала різні дієти і можу сказати, що середземноморська дієта підтримує якість мого життя, і я справді відчуваю зміни». - Пацієнт 3
		«Як тільки я дізналась про діагноз, я відразу почав шукати інформацію і наразі не їм смажену їжу та шкідливу їжу». - Пацієнт 5
		«Просто здорове харчування, так, як менше жирної та смаженої їжі». - Пацієнт 6
		«Я споживаю рослинне молоко... глютен виключений... Я значно зменшила споживання крохмалистих овочів і бобових» - Пацієнт 7
		«І коли я вперше почав виключати їжу, я почав вести харчовий щоденник, щоб стежити за ним» - Пацієнт 7
Відсутність змін у дієті в зв'язку із встановленням діагнозу		«Я нічого не змінив; я не впевнений, чи може харчування на щось вплинути». - Пацієнт 1
		«Я намагаюся дотримуватися правильного харчування, і хотілося б, щоб воно відповідало моєму стану» - Пацієнт 6
		«Якщо я починаю обмежувати певні види їжі, психологічно це важко впоратися через певні звички» - Пацієнт 8
		«Я не знаю як змінити дієту, та й не хочу залишитись без того, що радує мене» - Пацієнт 10

Бар'єри пов'язані із рекомендаціями, які засновані на свідченнях	
	«Я не знаю, що саме було б краще для мене і цього діагнозу». - Пацієнт 2
	«Важко визначити, яку дієту вибрати, тому що немає чіткої доказової бази або єдиного джерела». - Пацієнт 4
	«...з іншого боку, я розумію, що є деякі дослідження, яких я ще не бачила, деякі, на які лікар може покладатися зі своєї практики, які можуть мені допомогти, яких я можу не знайти» - Пацієнт 7
Покращення якості надання рекомендацій щодо харчування	
Потреба в розробці деталізованих порад	«Мені треба більше рекомендацій щодо харчування та де знайти інформацію». - Пацієнт 1
	«Я хотів би знати конкретні обмеження». - Пацієнт 5
	«Я хотів би більш конкретних, ну, на кшталт... конкретних порад щодо того, як харчуватися». - Пацієнт 6
	«Мені справді цікаво глибше зрозуміти, чому важливо виключити певні продукти і чому важливо додавати інші. І скільки це має бути на тиждень?» - Пацієнт 7
	«Треба точно знати що добре для нас, а що треба виключити. Я дуже потребую таких порад» - Пацієнт 8
Прогалини в персоналізованих порадах	«Мені треба пояснення принципів збалансованого харчування та індивідуальні поради щодо дієти та вітамінно-мінеральних добавок». - Пацієнт 2
	«Він сказав, що немає ніяких обмежень. Їжте, як хочете. Єдині обмеження - це алкоголь і тютюн, які суворо заборонені». - Пацієнт 6
Складнощі в пошуку надійної інформації	«Я отримав відповіді на всі свої запитання, але одні й ті ж питання поставив кільком лікарям і склав повну

	картину щодо харчування. Слід дотримуватися середземноморської дієти». - Пацієнт 3
	«Ви багато читаете про харчування в інтернеті... І коли я запитала свого лікаря, він сказав, що немає ніяких обмежень, тому ви можете їсти як зазвичай. І це мене дещо бентежить, мовляв, в інтернеті це одне, а лікар каже інше». - Пацієнт 6
	«Я також перевіряю в Інтернеті, чи є вони посилання на якісь дослідження чи щось інше, щоб переконатися, що це правдива, знаєте, достовірна інформація» - Пацієнт 7
	«Складно визначити, так як немає чіткої доказової бази, що це їжа поліпшує стан» - Пацієнт 9
	«Я все можу знайти в Інтернеті, вдома, лікарям немає часу ще окремо казати про харчування. Але якщо б вони дали мені пораду де шукати, це було б дуже добре» - Пацієнт 10

Матеріали даного розділу висвітлені в нашій раніше опублікованій роботі [149].

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ХАРЧОВОГО ПРОФІЛЮ ПАЦІЄНТІВ З РС

4.1 Характеристика споживання макро- і мікроелементів пацієнтами з розсіяним склерозом

Дослідження охопило когорту з 28 пацієнтів з діагнозом розсіяний склероз, що складалася з жінок 64,3% (n=18) і 35,7% чоловіків (n=10), із середнім віком = 34; IQR = 5,25 (31.4–36.6). У більшості пацієнтів був діагностований РРТП РС, що становило 92,9% (n=26) вибірки, а 6,9% (n=2) — ППТП РС. На основі розподілу тяжкості захворювання у вибірці дослідження учасники були віднесені до категорії «легкий-помірний» (рівень EDSS <4; n=17) і «важкий» перебіг (рівень EDSS => 4; n=11). Медіана EDSS=3; IQR=2 (2-4). Дієтичні обмеження повідомили 17,9% осіб у вибірці (n=5). Медіана ІМТ становила 23,0; IQR=7,0 (19,5 - 26,5). Серед учасників 57,1% (n=16) постійно або дуже часто приймали біологічно активні добавки (БАДи), 17,9% (n=5) застосовували БАДи нерегулярно і 17,9% (n=5) не приймали зовсім. У таблиці 4.1.1 наведено основні соціально-демографічні та клінічні характеристики досліджуваної популяції.

Таблиця 4.1.1

Базові демографічні та клінічні ознаки групи дослідження

Показник	Значення
Загальна кількість пацієнтів (n)	28
Жінки/Чоловіки	64.3% (n=18)
Чоловіки	35.7% (n=10)
Вік, інтерквартильний розмах	34, 5.25

ІМТ, інтерквартильний розмах	23.0, 7.0
Рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу РС (%)	92.9% (n=26)
Первинно-прогресуючий тип перебігу РС (%)	6.9% (n=2)
Тяжкість перебігу	
Легкий до помірного (EDSS <4)	17
Важкий (EDSS => 4)	11
Інвалідність	
EDSS < 3	12
EDSS >= 3.5	16
Фізична активність	
Низька активність (рутинні завдання: робота по дому, покупки тощо)	10
Легка активність (рутинні завдання + 30-60 хвилин помірної активності на день, наприклад, ходьба 3-5 км/год, гімнастика, розтяжка, повільне плавання, легка їзда на велосипеді тощо)	9
Активна (рутинні завдання + $\geq$ 60 хвилин помірної активності/день, наприклад, ходьба 3-5 км/год, гімнастика, розтяжка, повільне плавання, легка їзда на велосипеді тощо)	8
Дуже активна (активний спосіб життя + додаткові 120 хвилин помірної активності/день АБО + 60 хвилин інтенсивної діяльності, наприклад, рубання дров, скелелазіння, інтенсивний біг тощо)	1
ІМТ категорії (кг/м ²)	
Недостатня маса тіла (<18,5)	8
Нормальна маса тіла (18.5–24.9)	15
Надлишкова маса тіла (25,0–29,9)	3
Ожиріння ($\geq$ 30,0)	2

Куріння (n пацієнтів)	
Некурець	14
Курець кальяну	1
Курець сигарет	7
Використання електронних сигарет	6

З метою дослідження збалансованості харчування пацієнтів та дотримання ними рекомендованих норм споживання макро- та мікроелементів для підтримання здоров'я проведено порівняння між фактичними рівнями споживання білків, жирів, вуглеводів, натрію, вітаміну D. Додатково оцінювали різницю загальної калорійності їжі за рекомендованими нормами. Усі відповідні дані подано в таблиці 4.1.2.

Загальна енергетична цінність раціону в досліджуваній групі була нижчою від рекомендованих значень, які розраховувались залежно від віку, статі та рівня фізичної активності $p < 0,05$ (жінки: $1983,58 \pm 1166,67$ ккал/добу; чоловіки: $2055,97 \pm 782,88$ ккал/добу).

При аналізі на рівні макроелементів спостерігалася статистично значуща різниця у споживанні білка та вуглеводів, але не було виявлено відхилень у споживанні жиру. Середнє споживання білка серед учасників ($91,07 \pm 51,56$ г/день) було значно вищим за рекомендоване, $p < 0,0001$. Середнє споживання вуглеводів становило $234,06 \pm 129,9$ г/день у всій досліджуваній групі, $p < 0,001$. Проте ми хотіли б зазначити, що ми перевірили відхилення у значеннях рівня споживання вуглеводів згідно з європейськими протоколами та помітили різницю у визначенні добової норми (рекомендації EFSA (European Food Safety Authority — Європейське агентство з безпеки харчових продуктів) щодо споживання вуглеводів становлять 234 г/день замість 130 г/день відповідно до нижньої норми у вказаних дієтичних рекомендацій для американців).

Тому для чистоти дослідження ми також демонструємо відсутність статистичної різниці між рекомендованими європейськими нормами споживання вуглеводів і середніми результатами споживання в групі дослідження. Середнє споживання жиру становило $84,54 \pm 44,79$ г/день, що означає, що рівень споживання в межах норми. На рівні мікроелементів ми також виявили, що пацієнти значно менше споживають вітамін D з їжею порівняно з рекомендованими значеннями $p < 0,0001$. Споживання натрію серед учасників ($2747,13 \text{ мг} \pm 1272,51 \text{ мг/день}$) було значно вищим за рекомендовані 2300 мг/день , $p = 0,026$ [147]. Що узгоджується із отриманими результатами анкетування щодо частоти додавання кухонної солі під час приготування їжі. Варіант відповіді «Завжди» або «Зазвичай» обрали 92,85% респондентів.

Таблиця 4.1.2.

Середнє споживання поживних речовин серед учасників дослідження

Значення	Чоловіки		Жінки		Всі респонденти
	Середнє споживання та SD	Стандарт (середнє значення)	Середнє споживання та SD	Стандарт (середнє значення)	Середньозважене споживання та SD
Загальна калорійність раціону, ккал/день	$2055.97 \pm 782,88$	2700,00	$1983,58 \pm 1166,67$	2302,78	2025.81 ± 1076.40
Всього жирів, г/день	$93.19 \pm 41,11$	80,00	$79,72 \pm 47,14$	70,00	$84,54 \pm 44,79$
Всього білків, г/день	$82.05 \pm 25,63$	56,00	$96,08 \pm 61,64$	46,00	$91,07 \pm 51,56$
Всього вуглеводів, г/день	$234,66 \pm 106,02$	283,00	$233,73 \pm 143,43$	273,00	$234,06 \pm 129,23$

Вітамін D, мкг/день	3,79 ± 2,81	15,00	3,27 ± 2,80	15,00	3,46 ± 2,76
Натрій, мг/день	3032,74 ± 1410,44	2300,00	2588,45 ± 1201,65	2300,00	2747,13 ± 1272,51
Кальцій, мг/день	754,76 ± 279,39	1000,00	813,53 ± 509,79	1000,00	792,54 ± 436,44
Калій, мг/день	3544.20 ±1994.17	2600	2842.35 ± 1010.58	3400	3293.54± 1720.92

Також виявлено, що споживання кальцію у чоловіків ($754,76 \pm 279,39$ мг/день) статистично значуще нижче за рекомендоване значення $p = 0.021$.

Порівняння індексу маси тіла (ІМТ) між пацієнтами з легким-середнім та важким ступенем тяжкості захворювання не виявило статистично значущої різниці. Медіана ІМТ становила 21,00 у групі легкого та помірного ступеня тяжкості та 23,00 у групі важкої, з U-результатом Манна-Уїтні $W=75,50$, $p=0,41$ і малим ефектом $r=-0,19$. Хоча в тяжкій групі спостерігався дещо вищий ІМТ, різниця не була ні статистично, ні клінічно значущою в цьому зразку. Наведені результати попередньо були нами опубліковані в дослідженні [151].

4.2. Споживання ультраперероблених продуктів і оцінка тяжкості серед хворих на РС

Попередньо ми розрахували споживання кожного продукту на основі даних про кількість споживання та стандартні порції після заповнення анкети та подивилися, чи існує зв'язок між споживанням фаст-фуду, соусів, солодощів, ультраобробленого м'яса, риби та молочних продуктів із

ступенем тяжкості РС. Аналіз харчового раціону показав, що пацієнти з тяжким перебігом захворювання повідомили про більше споживання кондитерських виробів порівняно з пацієнтами з легким або помірним перебігом захворювання. Середнє споживання становило 14,80 г на день у групі легкого та помірного ступеня тяжкості та 70,30 г на день у групі важкого. Ця різниця не була статистично значущою, $p=0,17$. Однак ефект розміру є помірним $r=-0,32$, 95% ДІ $[-0,65;0,11]$.

Ці результати вказують на можливу клінічну тенденцію, але не надають достатніх доказів для підтвердження суттєвого зв'язку між тяжкістю захворювання та споживанням кондитерських виробів. Тенденція до збільшення споживання кондитерських виробів серед учасників із тяжким перебігом захворювання показана на рисунку 4.2.1.

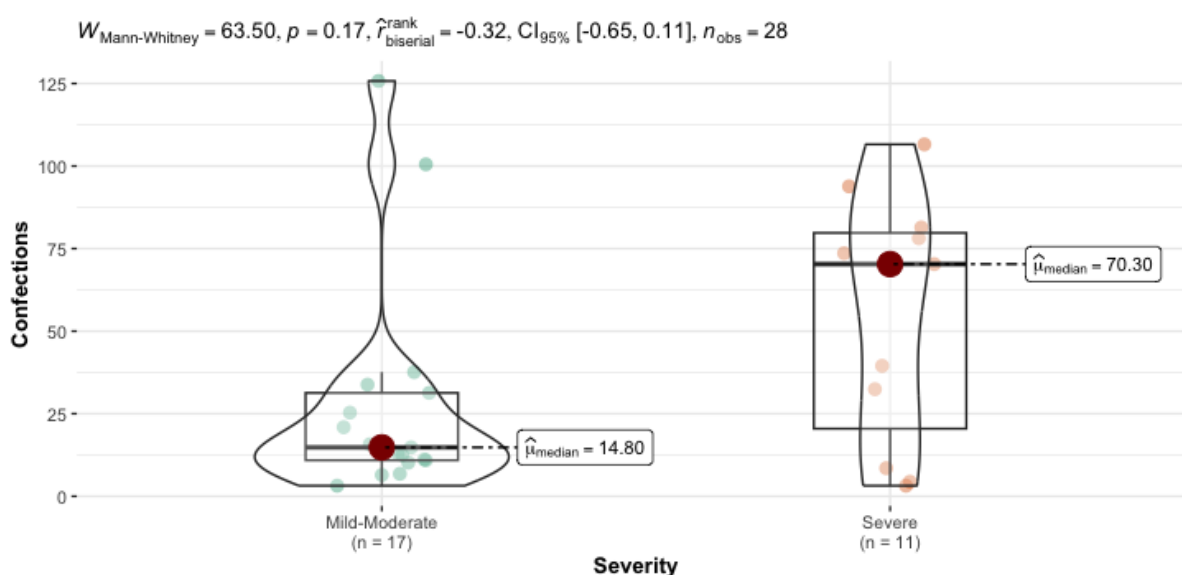


Рис. 4.2.1. Порівняння споживання кондитерських виробів у різних групах тяжкості захворювання

Не було виявлено статистичних змін для інших УПП продуктів (ультраоброблена риба $p=0,87$, ультраоброблене м'ясо $p=0,10$, соуси $p=0,24$, фастфуд $p=0,92$, морозиво $p=0,17$, крупи $p=0,23$, молочні десерти $p=0,07$).

4.3. Вплив куріння на тяжкість перебігу РС

Порівняння поведінки курців між особами з інвалідністю та без було проведено за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Медіана показника паління становила 1,00 у групі без інвалідності ($n=13$) і 3,00 у групі інвалідності ($n=15$). Хоча $p=0,12$ вказує на відсутність статистичного зв'язку, величина ефекту ($r=-0,30$) 95% ДІ $[-0,63,0,12]$ свідчить про помірний ефект чиннику на інвалідність. Однак широкий довірчий інтервал вказує на невизначеність щодо напрямку та величини асоціації і потребує уточнення на ширшій вибірці. Матеріали даного розділу відображені в роботі [151].

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА

5.1. Профілювання мікробіоти кишківника на типовому, родовому та видовому рівнях

Для оцінки мікробіоти у пацієнтів з РС, суб'єкти дослідження були набрані з відділення демієлінізуючих захворювань КНП«Київська міська клінічна лікарня №4», а здорові суб'єкти були тими, хто раніше висловив інтерес до участі в дослідженні мікробіома та надав інформовану згоду у відповідь на запрошення електронною поштою. Дослідження охоплювало когорту з 33 суб'єктів, що складалася з 34,6% (n=12) чоловіків і 65,4% (n=21) жінок, серед яких 28 були з діагнозом розсіяний склероз (РС) і 5 здорових добровольців. Група з РС та контрольна когорти мали порівняльні демографічні характеристики. Середній вік становив 33 роки (IQR: 31-37). Детальна інформація про досліджувану популяцію наведена в таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1.

Віковий розподіл учасників дослідження

Мін	Макс	Середнє	Стандартне відхилення	Процентиль						
				0.05	0.10	0.25	0.50 Середнє	0.75	0.90	0.95
23.00	40.00	32.50	4.59	23.65	24.30	31.00	33.00	35.75	37.00	38.00

З огляду на наявні дані в літературі, які вказують на тісний зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) та складом кишкового мікробіому, зокрема щодо метаболічних і імунних функцій [45], доцільним було включити оцінку ІМТ до нашого дослідницького дизайну. Врахування цього параметра дозволяє контролювати можливі конфундуючі фактори та

глибше інтерпретувати виявлені мікробіомні патерни. Розподіл за індексом маси тіла (ІМТ) представлено в таблиці 5.1.2.

Таблиця 5.1.2

Розподіл ІМТ дослідницької когорти

Мін	Макс	Середнє	Стандартне відхилення	Процентиль						
				0.05	0.10	0.25	0.50 Середнє	0.75	0.90	0.95
17.00	35.00	22.76	4.77	17.65	18.00	19.00	22.50	24.75	29.00	33.00

Згідно з клінічними стандартами оцінки пацієнтів із розсіяним склерозом, усім учасникам дослідження було визначено тип перебігу захворювання та рівень інвалідизації за шкалою EDSS. Ці показники використано для базової стратифікації вибірки. У більшості пацієнтів був діагностований РРТП РС, що становило 92,9% (n=26) вибірки, в 7,1% (n=2) з ППТП РС. Розподіл учасників дослідження за рівнем неврологічного дефіциту (EDSS) показано на рисунку 5.1.1.

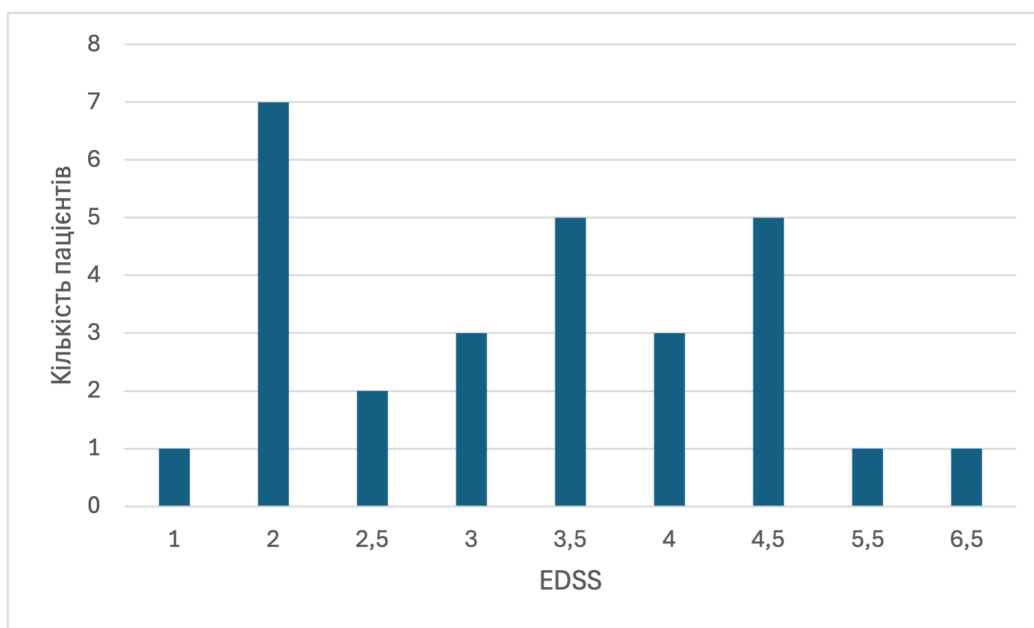


Рис.5.1.1. Стовпчаста діаграма розподілу учасників за балами EDSS

Значна частина пацієнтів (67,9%, n=19) повідомила, що вони приймали ХМТ. Найбільш часто використовувані ХМТ включали окрелізумаб (n=5), інтерферон 1b (n=4), глатирамеру ацетат (n=3), диметилфумарат (n=3) і терифлуномід (n=2), що відображає різноманітність схем лікування в когорті. Також в нашій вибірці було 2 пацієнта (7,1%), які отримували імунологічно активну білкову фракцію імуноглобуліну G (біовен) в рамках терапії РС. У вибірці 32,1% (n=9) учасників не отримували профілактичну терапію, що дозволило дослідити прямий зв'язок між хворобою та структурою кишкового мікробіому, мінімізуючи вплив терапії. Участь у дослідженні не вплинула на рішення пацієнтів щодо вибору терапії та не завадила лікуванню.

Для подальшого аналізу РС-специфічних змін мікробіоти кишківника було використано додатковий поділ пацієнтів із РС на тих, хто не отримував лікування та пацієнтів на превентивній терапії з метою оцінки впливу препаратів на структуру мікробіому та перебіг захворювання та на біорізноманіття кишківника (альфа-різноманітність).

5.1.1. Ентеротипи між контрольною групою та хворими на РС

Для інтерпретації ентеротипу ми використовували категоризацію, описану Arumugam M. et al. (2011) [8]. У цьому дослідженні ми виявили, що більшість учасників із групи РС мали ентеротип 1 (n=17). Однак, як ми і зазначали в методології, в процесі дослідження було виявлено підгрупу зразків (15%, n=5), які не можна було віднести до жодного попередньо визначеного ентеротипу через неоднозначні мікробні профілі незважаючи на достатню глибину секвенування (середня кількість зчитувань на зразок: 392 786,8), ці зразки були віднесені до категорії «Некласифіковані».

У таблиці 5.1.1.1 наведено дані щодо частоти виявлення різних ентеротипів серед учасників дослідження.

Таблиця 5.1.1.1

Кількісний та відсотковий розподіл ентеротипів у досліджуваних групах

Енетротип	Контроль (N)	Контроль (%)	Пацієнти з РС (N)	Пацієнти з РС (%)
Некласифіковано	0	0.0%	5	17,85714286
1	1	20.0%	17	60,71428571
2	2	40.0%	2	7,142857143
3	2	40.0%	4	14,28571429
Total	5	100.0%	28	100.0%

У зв'язку з наявністю низьких очікуваних значень (<5) у більшості комірок (75 %) було використано точний тест Фішера-Фрімена-Халтона, що дало $p = 0,052$, що вказує на тенденцію до значущості. Хоча p -значення не досягає загальноприйнятого рівня значущості, спостережена тенденція свідчить про потенційний зв'язок, який може вимагати подальшого дослідження з більшим розміром вибірки. Щоб оцінити силу асоціації, ми розрахували показник V Крамера, що дало значення 0,477. Це вказує на помірний зв'язок між змінними [150].

З огляду на те, що ентеротип потенційно пов'язаний із РС ($p=0,052$, V Крамера = 0,477) і залежить від дієти та інших чинників навколишнього середовища, таких як лікування, ми вирішили оцінити вплив терапії на ентеротипи суб'єктів. Ми кластеризували зразки на 5 основних груп: контроль, без лікування, глатирамеру ацетат/інтерферон бета-1b, окрелізумаб, диметилфумарат/терифлуномід/біовен. Розподіл пацієнтів за ентеротипами як у групі лікування, так і в контрольній групі можна знайти в таблиці 5.1.1.2.

Таблиця 5.1.1.2

Розподіл пацієнтів за енетеротипом і групами лікування

Енетеротип	Контроль N (%)	Неліковані N (%)	Глатирамер ацетат/інтерферон бета N (%)	Окрелізумаб N (%)	Диметилфумарат/те рифлунамід/біовен N (%)
Некласифі ковані	0 (0.0%)	1 (11.1%)	4 (57.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1	1 (20.0%)	4 (44.4%)	2 (28.6%)	4 (80.0%)	7 (100.0%)
2	2 (40.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)
3	2 (40.0%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total	5 (100.0%)	9 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)

Дані в таблиці 5.1.1.3. представляють результати тесту хі-квадрат для оцінки зв'язку між розподілом енетеротипу та статусом лікування. Хі-квадрат Пірсона $p < 0,05$ підтверджує існування статистично значущого зв'язку між енетеротипами та групами. Враховуючи, що всі очікувані частоти нижче 5, було розраховано точний тест Фішера-Фрімена-Халтона. Результат $p = 0,010$ також підтверджує статистично значущі зв'язки між виміряними значеннями [150].

Таблиця 5.1.1.3.

Статистична оцінка розподілу енетеротипів серед досліджуваних груп

Тест	Значення	df	Асимптотична значущість (двобічна)	Точне значення р-рівня (двостороннє)	Точне значення р-рівня (одностороннє)
Критерій χ^2 Пірсона	26.045	12	0.011	0.007	-

Тест	Значення	df	Асимптотична значущість (двобічна)	Точне значення р-рівня (двостороннє)	Точне значення р-рівня (одностороннє)
Відношення правдоподібності (χ^2)	27.229	12	0.007	0.011	-
Розширений точний критерій Фішера (Фішера—Фрімена—Гелтона)	18.979	-	-	0.010	-
Лінійна взаємозалежність	5.085	1	0.024	0.026	0.013
Кількість учасників	33	-	-	-	-

Міру сили зв'язку оцінювали за допомогою показника V Крамера, що дало 0,513. Це свідчить про сильний зв'язок між енетеротипом та статусом лікування. Після того, як ми дослідили взаємозв'язки між енетеротипами та кількістю рецидивів за останній рік, де максимальна кількість рецидивів становить 5, а мінімальна – 0, значущої кореляції не було виявлено $p = 0,691$ (застосовувався точний критерій Фішера).

5.1.2. Мікробіота, пов'язана з РС, змінюється на рівні типу

На рівні типів у кишковій мікробіоті обох груп дослідження домінували Firmicutes і Bacteroidetes, з меншим внеском Proteobacteria, Euryarchaeota і Verrucomicrobia. Пацієнти з РС мали підвищений рівень Proteobacteria, Verrucomicrobia та Actinobacteria та знижений рівень Bacteroidetes і Firmicutes порівняно зі здоровими особами контролю. Ми розраховували показник d Коена, щоб дослідити ефект розміру. Отримані значення розміру ефекту для Bacteroidetes ($d = 0,27$), Proteobacteria ($d = -0,36$) та Firmicutes ($d = 0,44$) відповідають слабкому до помірного ефекту

згідно з класифікацією Коена. Для інших вплив розміру типу був відсутній, що вказано в таблиці 5.1.2.1.

Таблиця 5.1.2.1

Порівняння чисельності бактерій із розміром ефекту

Тип бактерій	Контроль Ср	РС Ср	Cohen's d	Різниця (РС - Контроль)
Bacteroidetes	30,25	27,54	0,2673340787	-2,71
Firmicutes	65	60,55	0,4389803138	-4,45
Proteobacteria	2,54	6,16	-0,3571030867	3,62
Verrucomicrobia	0,87	1,66	-0,0779313366	0,79
Actinobacteria	0,7	2,65	-0,19236216	1,95
Tenericutes	0,26	0,63	-0,03649948676	0,37
Fusobacteria	0	0,21	-0,02071592492	0,21
Інші	0,38	0,61	-0,02268887015	0,23

Оскільки терапія РС може змінити склад мікробіоти та призвести до дисбіозу, ми окремо проаналізували зміни на типовому таксономічному рівні у нелікованих пацієнтів з РС, лікованих та групи контролю. З цією метою ми виконали тест Крускала-Уолліса. Отримано результат, що Firmicutes ($H = 12,262$, $p = 0,016$) і Proteobacteria ($H = 10,18$, $p = 0,037$) статистично значуще відрізняються між контрольною групою, групою без лікування та групою пацієнтів, що отримує профілактичну терапію. Інші типи бактерій і їх рівень не демонструють статистично значущих відмінностей, що продемонстровано в таблиці 5.1.2.2. Виявлені спостереження були опубліковані нами в дослідженні [150].

Таблиця 5.1.2.2

Розподіл типів залежно від групи контролю та груп модифікуючої терапії

Категорія	Bacteroidetes	Firmicutes	Proteo- bacteria	Verruco- microbia	Actino- bacteria	Tenericutes	Fuso- bacteria	Інші
Kruskal-Wallis H	9,198	12,262	10,18	5,563	1,255	8,637	4,543	4,345
df	4	4	4	4	4	4	4	4
Asymp. Sig.	0,056	0,016	0,037	0,234	0,869	0,071	0,338	0,361

5.1.3. РС-асоційовані зміни мікробіоти кишківника на рівні роду

Для підготовки даних до аналізу, спочатку ми визначили середні показники серед всіх родів бактерій у 33 зразках за показником зчитування. Далі визначили роди, відносна чисельність яких $>1\%$ у будь-якій групі зразка. В групах для порівняння ми отримали 15 родів бактерій (%), а саме: Alistipes 7.41, Bacteroides 7.53, Blautia 1.70, Butyrivibrio 4.91, Eubacterium 2.09, Faecalibacterium 14.8, Flavonifractor 6.38, Lachnoclostridium 1.85, Lachnospira 1.19, Niameybacter 2.28, Phocaeicola 4.30, Porphyromonas 1.42, Prevotella 1.93, Ruminiclostridium 2.34, Ruminococcus 2.36 для пошуку зв'язків між групами. Таблиця 5.1.3.1 демонструє розподіл родів за середніми значеннями кількості зчитувань та їх відносним вмістом (%), поданими разом зі стандартними відхиленнями для трьох досліджуваних груп.

Таблиця 5.1.3.1

Середні значення та стандартні відхилення кількості зчитувань родів у
вибірці

Роди	Контроль		Неліковані		Ліковані	
	Reads_ M	Reads_sd	Reads_ M	Reads_sd	Reads_M	Reads_sd
Alistipes	16110,40	13967,44	16368,78	21503,65	31717,26	39263,32
Bacteroides	16683,00	10947,16	16007,89	11309,91	32236,05	19057,24
Blautia	2272266, 00	9838,37	7184,11	3542,56	7294,89	4457,59
Butyrivibrio	19800,80	10798,95	19596,89	16851,42	21009,74	9335,76
Eubacterium	2492202, 00	6629,07	10037,00	3493,83	8937,42	5252,34

Роди	Контроль		Неліковані		Ліковані	
	Reads_ M	Reads_sd	Reads_ M	Reads_sd	Reads_M	Reads_sd
Flavonifractor	18497,40	20054,81	33352,67	30418,96	27305,68	34452,34
Lachnoclostridium	1155781,00	5036,38	8911,89	6059,07	7934,84	4917,81
Lachnospira	4802,00	5053,09	6401,44	8518,87	5101,84	7116,94
Niameybacter	1368352,00	7993,10	24295,67	27543,23	9751,16	16748,07
Phocaeicola	25089,60	22010,00	28763,67	32712,39	18420,21	14165,59
Porphyromonas	1191148,00	9474,48	6868,33	14800,16	6095,95	7934,13
Prevotella	25410,00	21316,74	7181,78	10239,84	8272,68	10839,76
Ruminiclostridium	2638299,00	6956,71	12335,22	6541,00	9997,21	9252,98
Ruminococcus	13210,00	10413,69	35716,11	36760,88	10100,47	7926,85

Примітка. M- середнє, SD - стандартне відхилення, Reads - зчитування

На родовому рівні визначено, що рівень *Bacteroides* стратифікуючи за статтю, вищий у жінок в порівнянні із середнім значенням для чоловіків $p = 0.0494$, в інших родах бактерій статистично значущої різниці не знайдено. На родовому рівні встановлено, що у групи нелікованих пацієнтів із РС, рівень *Butyrivibrio* статистично значуще нижчий $p=0.01$ в групі з РС без ХМТ ніж в групі лікованих пацієнтів, як зображено на віолін-плоті, рисунок 5.1.3.1.

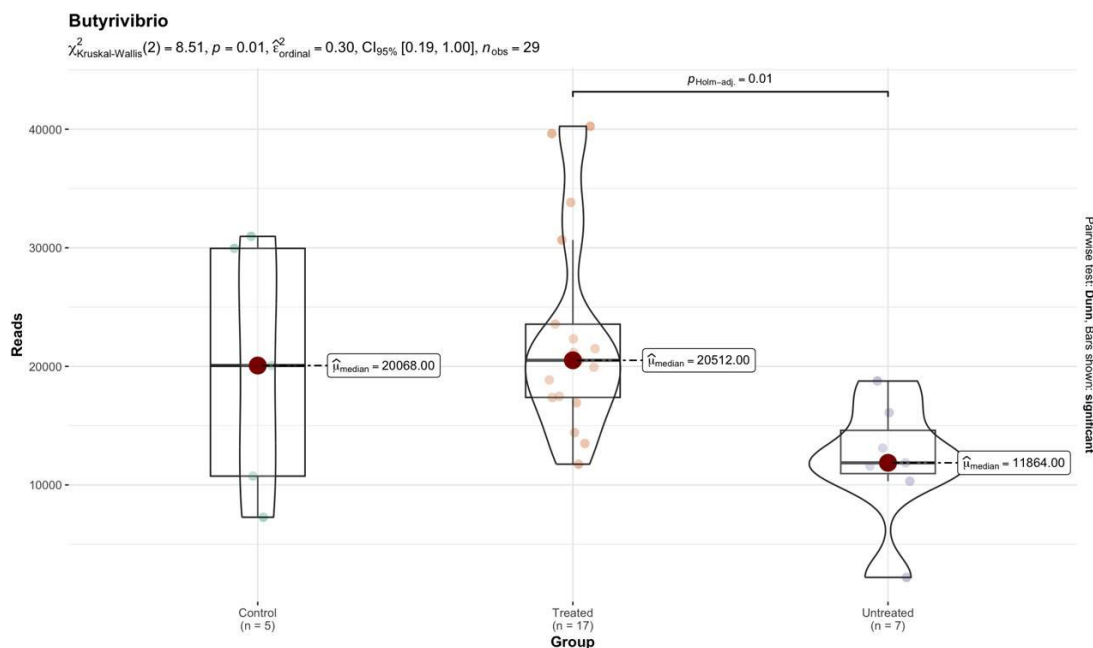


Рис. 5.1.3.1. Рівень роду *Butyrivibrio* у групах пацієнтів із розсіяним склерозом та контролю *Одиниця вимірювання - зчитування

Також встановлено, що концентрація роду *Alistipes* нижча в групі нелікованих пацієнтів з РС $p=0.04$ в порівнянні з лікованими ХМТ, що продемонстровано на рисунку 5.1.3.2. Статистична значущість визначалась за допомогою тесту Красскела-Уолліса.

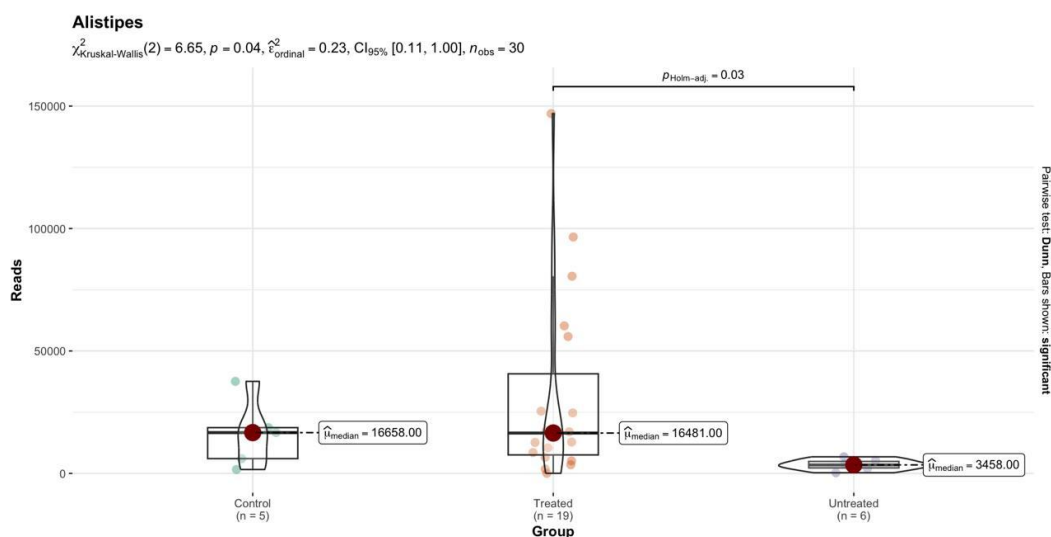


Рис.5.1.3.2. Розподіл відносного вмісту роду *Alistipes* за групами (контроль, ліковані, неліковані) на основі віолін-плоту *Одиниця вимірювання - зчитування

Niameybacter відносно нещодавно був відкритий єдиний вид, що відноситься до цього роду - це *Niameybacter massiliensis*, яку ми ідентифікували в наших зразках і показники даного роду вище в групі нелікованих пацієнтів з РС ($p=0.0019$), що продемонстровано на рисунку 5.1.3.3. Часто даний вид не потрапляє в метагеномні дослідження через невелику поширеність, тому в літературі недостатньо даних для порівняння отриманих результатів із даними отриманими на інших популяціях.

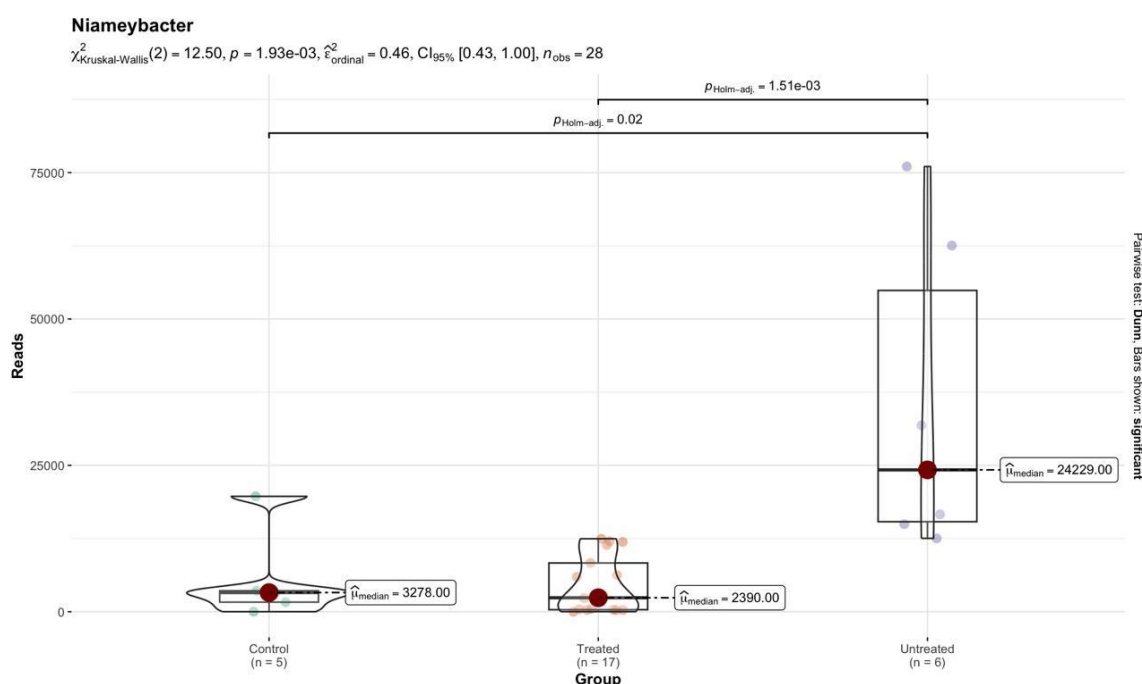


Рис.5.1.3.3. Рівень роду *Niameybacter* у групах пацієнтів із розсіяним склерозом та контролю *Одиниця вимірювання - зчитування

Phocaeicola нижче в групі нелікованих в порівнянні з лікованими і групою контролю $p=0.007$, що вірогідно пов'язане з тим, що на фоні хронічних змін в складі мікробіоти зростають *Proteobacteria*, що підтверджено нашим дослідженням в даній вибірці і це може призводити до витіснення *Phocaeicola* у групі РС. Зміни відображено на рисунку 5.1.3.4.

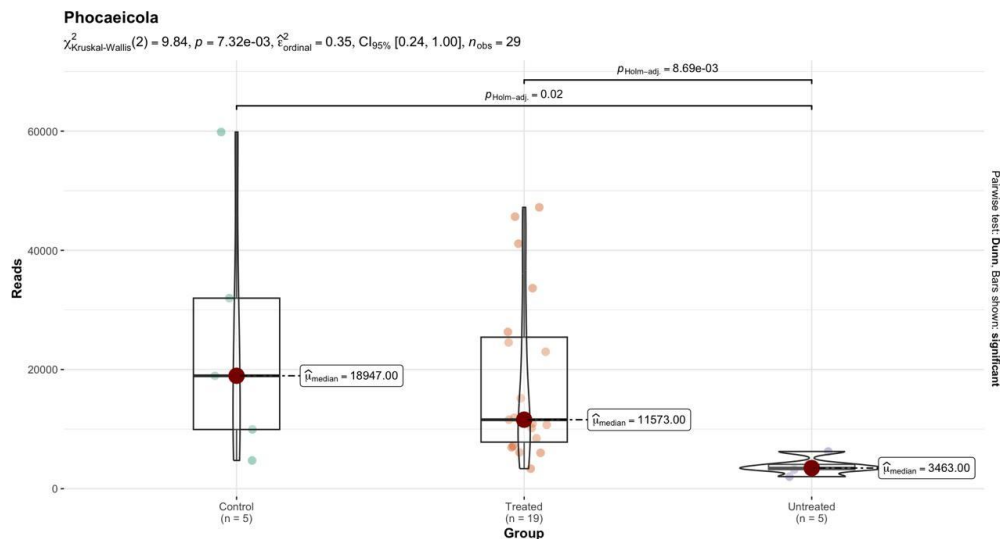


Рис. 5.1.3.4. Рівень роду *Phocaeicola* у групах пацієнтів із розсіяним склерозом та контролю. *Одиниця вимірювання - зчитування

Рівень *Ruminococcus* у пацієнтів, що не отримували лікування ХМТ рівень достовірно вищий, ніж у тих, хто отримував лікування $p=0,004$, що відображено на віолін-плоті, рисунку 5.2.1.

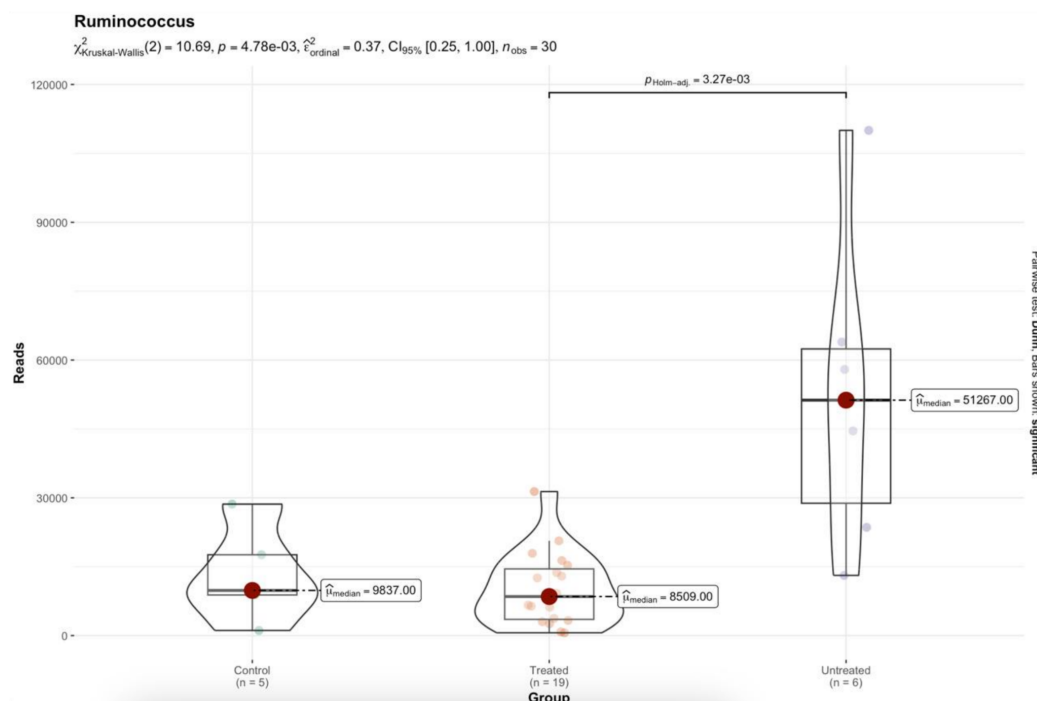


Рис. 5.2.1. Розподіл рівня *Ruminococcus* у пацієнтів, які отримували лікування, не отримували ХМТ, та в контрольній групі. *Одиниця вимірювання - зчитування

5.1.4. РС-асоційовані зміни мікробіоти кишківника на рівні виду

Для аналізу на видовому рівні було згруповано середні відносні значення концентрацій на рівні виду в групи відповідно до наявності ХМТ, відсутності лікування та групи контролю.

Виділено 27 видів бактерій в групі лікованих пацієнтів з РС. Розподіл за пропорцією присутності в мікробіоті кишківника наведено на рисунку 5.1.4.1.

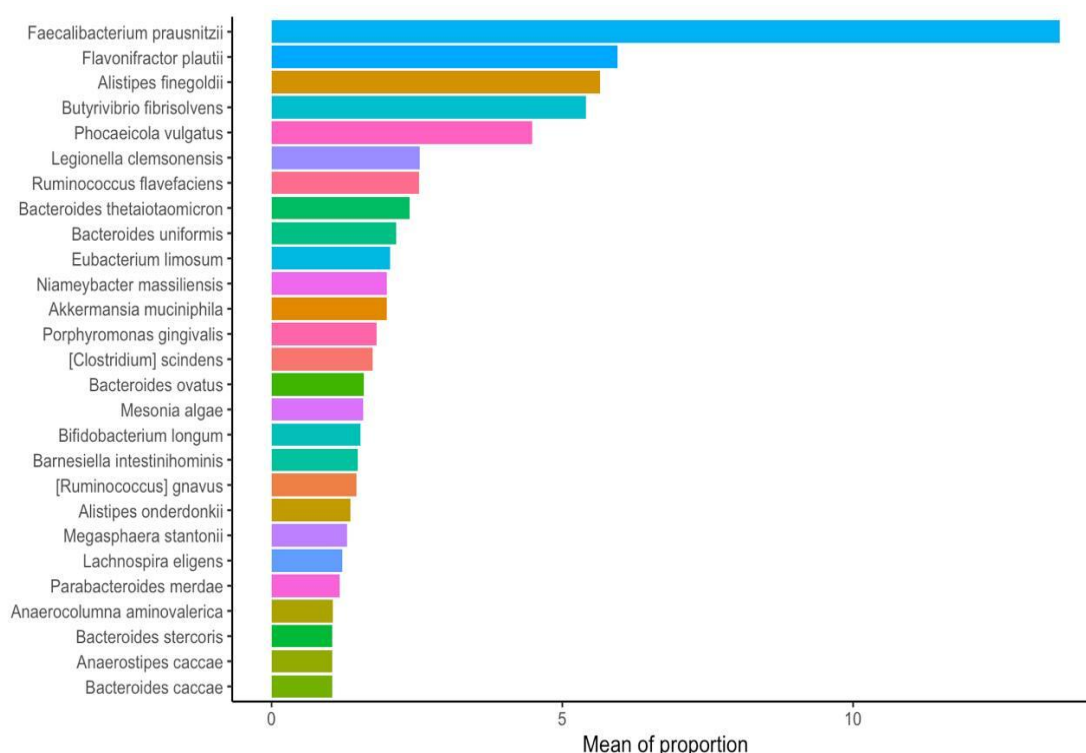


Рис.5.1.4.1. Видовий склад мікробіоти кишківника у групі лікованих пацієнтів

Виділено 21 вид бактерій в групі нелікованих пацієнтів з РС. Розподіл за пропорцією присутності в мікробіоті наведено на рисунку 5.1.4.2., що дозволяє візуально оцінити їхній відносний внесок у бактеріальний профіль кожного зразка з метою подальшого аналізу потенційних мікробіотичних маркерів, пов'язаних із перебігом захворювання.

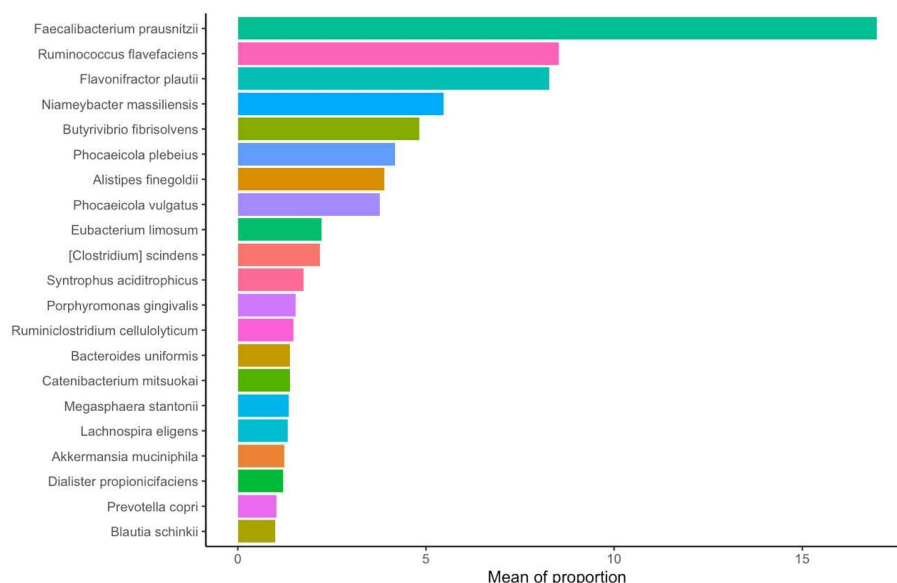


Рис.5.1.4.2. Видовий склад мікробіоти кишківника у групі нелікованих пацієнтів з РС

У контрольній групі було ідентифіковано 24 види бактерій. Розподіл їх за частотою виявлення (пропорцією присутності) в мікробіомі представлено на рисунку 5.1.4.3. Дана інформація необхідна для оцінки основного бактеріального профілю у здорових умовах та слугує порівняльною основою для аналізу змін у дослідних групах.

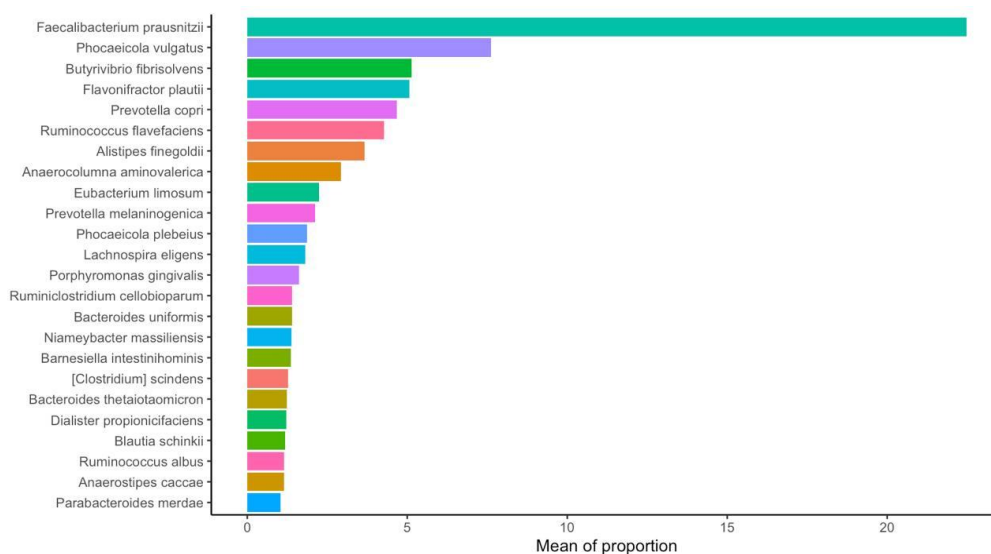


Рис.5.1.4.3. Видовий склад мікробіоти кишківника в групі контролю

На видовому рівні встановлено, що медіана значення пропорції присутності в кишковій мікробіоті *Faecalibacterium prausnitzii* в групі контролю вища (медіана 21.40), ніж в групі пацієнтів з РС, що знаходяться на ХМТ (медіана 12.30) із значенням $p=0.05$ та бісерійним рангом $r=0.58$, що свідчить про сильний вплив показника на порівнювальні групи і має клінічне значення і відображено на рисунку 5.1.4.4. Як відомо, *Faecalibacterium prausnitzii* продукує бутират та має протизапальний ефект. У разі зниження концентрації даного виду бактерії протизапальний потенціал знижується.

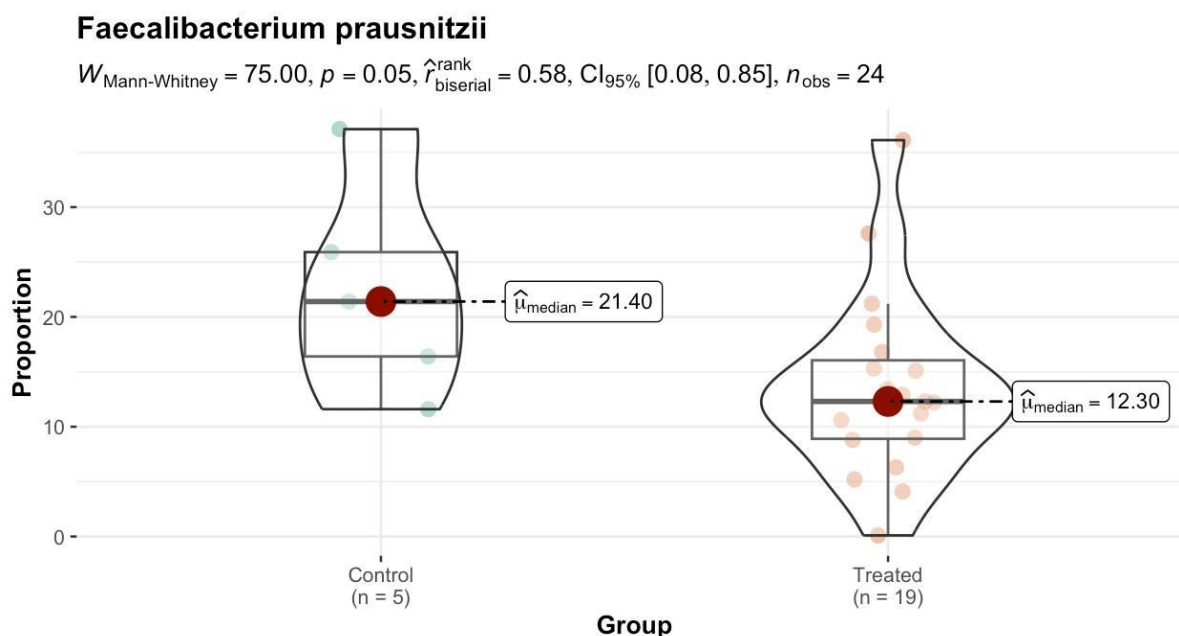


Рис. 5.1.4.4. Розподіл рівня *Faecalibacterium prausnitzii* у пацієнтів, які отримували лікування та в контрольній групі

5.2. Вивчення взаємозв'язку між дієтою, способом життя, мікробіотою кишечника та клінічним перебігом РС

Логістичний регресійний аналіз був проведений з метою оцінки впливу відносної середньої концентрації бактерій на рівні роду з ризиком тяжкого перебігу розсіяного склерозу. В ході аналізу виявлено, що при

зростанні кількості роду *Faecalibacterium* статистично значуще зменшується ризик тяжкого перебігу РС, що свідчить про захисні властивості даного роду бактерій у групі дослідження (ВШ = 0,83; 95% ДІ: 0,72–0,97; $p = 0,016$). Результати логістичної регресії, що описують зв'язок між відносною кількістю таксонів і тяжкістю перебігу захворювання продемонстровано в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1.

Асоціація окремих родів мікробіому з тяжкістю перебігу захворювання:
відношення шансів, 95% довірчі інтервали та p -значення

Рід	Відношення шансів	95% ДІ	P-value
<i>Alistipes</i>	1,052	0,947-1,168	0,3472
<i>Bacteroides</i>	1,058	0,928-1,206	0,3998
<i>Blautia</i>	1,21	0,671-2,182	0,5267
<i>Butyrivibrio</i>	0,809	0,581-1,125	0,2078
<i>Eubacterium</i>	0,759	0,334-1,723	0,51
<i>Faecalibacterium</i>	0,834	0,72-0,966	0,0156
<i>Flavonifractor</i>	1,004	0,896-1,125	0,9423
<i>Lachnoclostridium</i>	0,508	0,221-1,165	0,1095
<i>Lachnospira</i>	1,138	0,766-1,689	0,5221
<i>Niameybacter</i>	0,973	0,804-1,177	0,7774
<i>Phocaeicola</i>	1,078	0,961-1,21	0,1985
<i>Porphyromonas</i>	1,352	0,97-1,884	0,0749
<i>Prevotella</i>	0,826	0,602-1,132	0,2338
<i>Ruminiclostridium</i>	1,056	0,661-1,69	0,8187
<i>Ruminococcus</i>	1,031	0,919-1,158	0,6015

Інших достовірних впливів в межах даної групи дослідження не виявлено.

Лінійна регресія для таксонів кишкової мікробіоти (залежна змінна), з однаковими предикторами (жири та олії, фрукти, овочі) виявила, що споживання овочів позитивно асоціюється з рівнем роду

Flavinofactor ($\beta = 0.0178$, 95% ДІ: 0.007–0.029, $p = 0.003$), які розглядаються як протизапальний рід бактерій. Вживання клітковини статистично значуще впливає на рівень *Lachnospira* ($\beta = 0.0743$, 95% ДІ: 0.002–0.146, $p = 0.044$). Інших статистично значущих зв'язків між нутрієнтами та відносною чисельністю бактерій на родовому рівні та важкістю перебігу РС в групах дослідження не було виявлено. Частково матеріали даного розділу відображені в нашій попередній публікації [150].

РОЗДІЛ 6. УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані результати, зібрані на різних етапах дослідження, демонструють міжсистемні зв'язки між клінічними характеристиками пацієнтів із розсіяним склерозом, статусом лікування, харчовими звичками та складом мікробіоти. Встановлено, що нутритивна поведінка пацієнтів із РС формується як на основі досвіду отримання інформації про роль дієти від медичних представників, так і власного пошуку на сторонніх ресурсах. Наведене нижче узагальнення відображає ключові висновки виявлені в межах аналітичних блоків різних етапів дослідження та дає змогу виявити низку нових зв'язків, що раніше були недостатньо вивченими у контексті української популяції пацієнтів із розсіяним склерозом. Обговорення подано відповідно до мети та цілей дослідження.

Результати першого етапу дослідження висвітлюють ключові висновки щодо переконань пацієнтів на тему ролі дієтичних звичок і досвіду отримання рекомендацій щодо харчування серед дорослих пацієнтів із встановленим діагнозом розсіяний склероз. Згідно з його результатами, пацієнтам з РС в Україні важко отримати надійну дієтичну пораду через брак структурованих порад і велику кількість різнонаправленої інформації в інтернеті, що залишає пацієнтів із великою кількістю питань щодо управління своїми потребами в харчуванні. Наші результати виявили, що рівень задоволення 3,7 із 5 та 3,6 із 5 інформацією про дієту з Інтернету та джерел, наданих лікарями, що підкреслює необхідність покращення в обох напрямках. Значна частка учасників визнала важливість харчування для лікування РС, але лише частина із них мала доступ до відповідних дієтичних рекомендацій від лікарів-неврологів. Менше половини респондентів обговорювали питання харчування зі своїми лікарями. Це узгоджується з попередніми

дослідженнями, де медичні працівники применшували або не звертали уваги на важливість дотримання дієтичних рекомендацій [108]. Лише невелика частка учасників сказали, що повністю задоволені наданими харчовими рекомендаціями отриманими від медичного персоналу, незважаючи на те, що багато хто із них визнавав важливість харчування для контролю свого стану під час якісного етапу дослідження. Наші учасники повідомили про складність оцінки достовірності величезної кількості онлайн-інформації для РС, включно з україномовними ресурсами. Як і в попередніх дослідженнях, учасники повідомили про плутанину та труднощі з визначенням точних рекомендацій щодо харчування [136]. Нерівномірний і часто суперечливий характер рекомендацій від лікарів та онлайн-інформації загострює ці проблеми.

Порівняно з дослідженнями, проведеними в інших країнах, рейтинги задоволеності рекомендаціями щодо харчування, виявлені в цьому дослідженні, виявляються нижчими, що вказує на відсутність спеціалізованої підтримки та структурованих освітніх програм в Україні. Таким чином, потенційне вдосконалення науково-обґрунтованої україномовної літератури могло б допомогти підвищити комплаєнс шляхом подолання розриву між розумінням важливості правильного харчування та впевненістю, яке ж харчування дійсно є доказовим та не тільки може сприяти покращенню перебігу захворювання, а й не нашкодити йому.

Як під час якісного, так і кількісного аналізу першого етапу дослідження встановлено, що серед дієтичних добавок пацієнти використовують саплементи з вітаміном D і Омега-3 за призначенням лікаря. Однак не всі респонденти приймають ці добавки через соціально-економічні причини або тому, що вони не бачать жодної користі. Виявлені дані свідчать про проблему комплаєнсу між лікарями та пацієнтами із РС.

Таким чином, результати першого етапу дослідження підкреслюють, наскільки необхідно покращити консультування щодо харчування пацієнтів з РС. Прогалини в професійних настановах можна заповнити шляхом створення дієтичних рекомендацій, адаптованих до РС, і залученням дієтологів до команд догляду. Плутанина, спричинена суперечливою інформацією в інтернеті, зменшилася б завдяки централізованим ресурсам, які засновані на свідченнях. Майбутні програми мають зосередитися на підготовці медичних працівників для надання більш індивідуальних і корисних рекомендацій щодо харчування. Ці ініціативи можуть бути посилені ще більше завдяки лонгітюдним дослідженням, які вивчатимуть, як персоналізовані рекомендації впливають на самопочуття пацієнтів та на перебіг основного захворювання. Крім того, проведення широкомасштабних дослідницьких робіт, щоб визначити, як ефективно персоналізувати рекомендації, враховуючи мікробіом кишківника та нутритивний профіль, можуть допомогти збільшити довіру пацієнтів та лікарів до важливості питання харчування. Це підкреслює потребу в більшій кількості експериментальних даних і надійних доказів, які б скеровували як медичних працівників, так і пацієнтів у прийнятті обґрунтованих рішень.

Отримані результати щодо самостійних корекцій дієти, неоднозначності порад, низької задоволеності рівнем харчових рекомендацій дозволили окреслити низку гіпотез щодо важливості оцінки нутритивного профілю пацієнтів з РС, включаючи аналіз загального добового енергетичного споживання та добового споживання макро- та мікронутрієнтів у пацієнтів з РС, що стало підґрунтям для проведення другого етапу дослідження.

На другому етапі дослідження ми аналізували нутритивний профіль пацієнтів з РС та групи контролю, з наступною оцінкою різниці між добовим споживанням поживних речовин у хворих на РС в Україні

порівняно з рекомендованими рекомендаціями щодо здорового харчування. Окремий інтерес представляло дослідження впливу куріння та рівня фізичної активності на перебіг та активність РС.

Ми виявили, що споживання білка, натрію та вітаміну D значно змінилося в раціоні хворих на РС. Дослідження показало, що у пацієнтів з РС підвищений рівень споживання білку в раціоні та натрію. Високий рівень споживання білка та натрію корелює з нашим дослідженням мікробіоти кишківника, у якому ми виявили, що пацієнти з РС частіше мають енетротип 1, який пов'язаний із високим рівнем тваринного білка, їжі швидкого приготування, солодоців, УПП в порівнянні зі стандартними рекомендаціями, що узгоджується із іншими дослідженням в інших регіонах світу [100].

Збільшення частоти надходження натрію з їжею корелює з відповідями респондентів про звичку регулярно додавати сіль під час приготування страв, що співвідноситься із експериментальними дослідженнями в інших країнах світу [88]. Наше дослідження не виявило істотної різниці між загальним вмістом жиру, загальним споживанням вуглеводів і рекомендованим значенням. Незважаючи на те, що багато досліджень вивчали роль жирів, результати все ще залишаються суперечливими та дискусійними. Наші результати збігаються з результатами дослідження Zhang та інших [96], яке не підтвердило зв'язку між споживанням загального жиру або основних конкретних типів жиру та ризиком РС.

Загальна енергетична цінність раціону в досліджуваній групі достовірно відрізнялася від рекомендованої залежно від віку та рівня фізичної активності $p < 0,001$ (жінки: $1983,58 \pm 1166,67$ ккал/добу; чоловіки: $2055,97 \pm 782,88$ ккал/добу). Виявлений дефіцит загальної енергетичної цінності на добу узгоджується із результатами Nabek, M. et al, 2010 [109], які свідчать про те, що багато пацієнтів страждають від різних форм

недоїдання. Виявлене зниження загальнодобової середньої кількості калорій на добу серед групи пацієнтів із РС потенційно може бути пояснено немодерованою зміною дієти та самостійних обмеженнях у споживаннях тих чи інших продуктів, які ми виявили в ході першого етапу дослідження.

Зменшення споживання вітаміну D через дієту узгоджується з численними дослідженнями про роль вітаміну D у патогенезі РС. Дані дослідження, проведеного Eyles D та ін., 2007 [110], показують, що вітамін D регулює вироблення мієліну олігодендроцитами, а також іншими нейронними процесами, що підкреслює важливість підтримання оптимальних концентрацій рівня вітаміну D у пацієнтів з РС. У нашій вибірці більше половини пацієнтів постійно приймають добавки вітаміну D за призначенням лікаря. Однак для частини пацієнтів, яка не приймає вітамін D або приймає саплемент нерегулярно, дані проведеного нами дослідження підкреслюють важливість моніторингу рівня вітаміну D в крові з наступною корекцією.

Відповідно до результатів інших досліджень, які вивчали вплив чинників навколишнього середовища на аутоімунні захворювання, нами було виявлено можливий зв'язок між курінням та рівнем інвалідизації у пацієнтів із РС. Спостерігався помірний ефект (бісерійний ранговий коефіцієнт = $-0,32$), що свідчить про потенційний вплив куріння на прогресування захворювання. З огляду на загальновідомий негативний вплив куріння на стан здоров'я, пацієнтів слід інформувати про його можливу роль у погіршенні як соматичного, так і неврологічного статусу.

На завершальній фазі другого етапу дослідження ми аналізували різницю складу кишкової мікробіоти між групою дослідження та групою контролю та її вплив на перебіг розсіяного склерозу в Україні, а також проводили аналіз зв'язку між показниками мікробіоти, харчуванням та клінічним статусом. Виявлено, що енетеротип має помірно-сильний зв'язок

із РС і суттєво пов'язаний зі статусом лікування. Зв'язок між розподілом ентеротипу та статусом лікування був із великим ефектом (V Крамера = 0,41), що вказує на взаємозв'язок між змінами мікробіому та ХМТ. Зміни мікробіоти в групі лікування загалом узгоджуються з результатами дослідження Deehan et al. (2021) [111], однак наше дослідження є першим, що враховує український дієтичний контекст.

Відповідно до інших досліджень мікробіоти кишківника, ми виявили міжіндивідуальну варіабельність у контрольній групі та пацієнтів з РС. Sekanaviciute та ін. задокументували значні зміни в мікробіомі кишківника пацієнтів з РС, які характеризуються збільшенням кількості потенційно патогенних протеобактерій [112]. У нашому дослідженні пацієнти з РС на рівні типу також мали підвищений рівень *Proteobacteria* ($d=-0,36$) і знижений рівень *Bacteroidetes* ($d=0,27$) і *Firmicutes* ($d=0,44$) порівняно зі здоровими особами контролю. Як відомо, протеобактерії є грамнегативними бактеріями і виробляють ліпополісахариди (ЛПС), які індукують сильні прозапальні імунні відповіді.

Знахідкою під час дослідження стало виявлення некласифікованих зразків ентеротипу згідно стандартних описаних типів за Arumugam et al [43]. Незважаючи на якісну глибину зчитування (середнє зчитування на зразок: 392 786,8) і відсутність помилок техніко-аналітичної частини дослідження [43]. Ці «некласифіковані» зразки не відповідають стандартним критеріям ентеротипування, тому вони важливі для подальшого аналізу на видовому рівні, який ми виконали та описали далі. Результати Reynoso-García J. et al. (2022) [113] показують, що мікробіом кишківника бере участь у метаболізмі ліків і пов'язаний з ефективністю терапії. Пацієнти з РС на рівні типового складу мають підвищений рівень *Proteobacteria* ($d=-0,36$), знижений рівень *Firmicutes* ($d=0,44$) та статистично значущі відмінності у відносній чисельності вказаних таксонів ($H = 10,180$; $p = 0,037$) та ($H = 12,262$; $p = 0,016$) між контрольною

групою та групами з наявністю та відсутністю ХМТ, що вказує на роль даних типів бактерій в патогенезі та відповіді на лікування при РС. Серед пацієнтів, які отримували інтерферон бета та глатирамеру ацетат, у 57,1% (n=4) ентеротипи не можуть бути ідентифіковані, що може свідчити про потенційний вплив на мікробіоту кишківника у пацієнтів, які отримують такий тип лікування. Ентеротип 1 переважав серед пацієнтів із РС, які отримували лікування диметилфумаратом, терифлунамідом або біовеном (100%), а також у пацієнтів, які отримували окрелізумаб (80%). Натомість ентеротип 3 частіше спостерігався в контрольній групі (40%) та серед нелікованих учасників (33.3%) і був майже відсутній серед лікованих пацієнтів. У цьому дослідженні немає суттєвої кореляції між ентеротипами, чисельністю та рівнем бактерій на типовому рівні та балом EDSS чи кількістю рецидивів за останній рік. Відсутність суттєвої кореляції між складом кишкової мікробіоти, частотою рецидивів можна частково пояснити ефектами імуномодулюючої терапії, яка корегує активність захворювання.

Попередні дослідження підкреслюють, що ентеротип 1 більш поширений в осіб, які харчуються західною дієтою, багатою на білки та тваринні жири, ентеротип 2 пов'язаний із вегетаріанською схемою харчування, ентеротип 3 є специфічним для дієти зі стійким крохмалем [43], тому ми провели подальше дослідження впливу харчування на мікробну різноманітність, видовий склад кишкової мікробіоти та клінічний перебіг захворювання.

Встановлено, що збільшення кількості та відносної чисельності роду *Faecalibacterium* має захисний вплив і статистично достовірно зменшує ризик тяжкого перебігу РС (ВІШ = 0,83; 95% ДІ: 0,72–0,97; $p = 0,016$). Як відомо, види даного роду бактерій продукують бутират, що є одним із КЖК, які мають позитивний імуномодулюючий ефект на перебіг РС, що узгоджується із результатами інших досліджень [114, 152].

Збільшення споживання овочів та клітковини достовірно збільшує рівні *Flavinofactor* ($\beta = 0.0178$, 95% ДІ: 0.007–0.029, $p = 0.003$) та *Lachnospira* ($\beta = 0.0743$, 95% ДІ: 0.002–0.146, $p = 0.044$) у групах дослідження. Як відомо із досліджень [116], дані бактерії розглядаються науковою спільнотою як протизапальні роди бактерій, відповідно можуть бути терапевтичною мішенню в рамках коригування харчування у пацієнтів з РС.

При оцінці впливу ХМТ на мікробіоту кишківника, виявлено, що рівень *Ruminococcus* у пацієнтів, що не отримували лікування вищий, ніж у тих, хто вже отримував лікування $p = 0.0127$. Вірогідно, препарати мають вплив на стійкість даного роду бактерій в мікробіомі. Також рівень *Butyrivibrio* статистично значуще нижчий $p=0.01$ в групі з РС без ХМТ ніж в групі лікованих пацієнтів. Дане спостереження становить особливий інтерес, адже у пацієнтів у яких встановлено діагноз РС, знижено рівень бутират-продукуючої бактерії, що має протизапальні характеристики на імунну систему, що також виводить в рамках нашого дослідження даний рід бактерій в потенційну терапевтичну мішень.

Phocaeicola та *Niameybacter* також показали статистично значущу різницю в рівні присутності в мікробіоті кишківника між групами дослідження. Рівень *Phocaeicola* знижений, а *Niameybacter* підвищений у пацієнтів з РС без лікування, що потребує подальших уточнень причинно-наслідкових зв'язків, адже *Niameybacter* відносно новий описаний рід і тільки один вид уточнений на сьогоднішній день, що обмежує розуміння впливу в межах мультіваріативності загального мікробіому.

Знайдені відмінності в значеннях кількості виду *Faecalibacterium prausnitzii*. Даний вид бактерій в групі контролю вищий (медіана 21.40), ніж в групі пацієнтів з РС, що знаходяться на ХМТ (медіана 12.30) із значенням $p=0.05$ та бісерійним рангом $r=0.58$.

Також, наша увага була звернена на *Prevotella copri* та *Clostridium scindens*. У контрольній групі спостерігалися вищі рівні *Prevotella copri* порівняно з нелікованими учасниками (медіани: 5.30% vs 0.10%), з тенденцією до статистичної значущості ($p = 0.10$, $r = 0.56$). Незважаючи на відсутність достовірної різниці, отримані дані свідчать про потенційний зв'язок між РС та присутністю *P. copri*, що потребує подальшого дослідження на ширшій вибірці. Середні показники концентрації *Clostridium scindens* в групі РС є вищим від групи контролю та має помірне значення ефекту у дослідженні, що вказує на потенційний вплив даного виду бактерій на розвиток та перебіг РС ($r = -0.36$), вірогідно через механізм молекулярної мімікрії проти мікробних антигенів, подібно до описаних вже перехресних реакцій при оптиконеїромієліті Девіка за участю *Clostridium perfringens* та синдрому Гієна-Барре за участю *Campylobacter jejuni*.

Підсумовуючи результати всіх етапів дослідження, варто відмітити, що поєднання змішаної методології дослідження та описово-аналітичний кількісний метод на першому етапі дослідження, який доповнений якісним аналізом глибинно та всебічно показав досвід респондентів та дав змогу визначити точки покращення, зміна яких може дати системний вплив на якість надання медичної допомоги в Україні. Послідовність та виконання двохетапного дослідження дало змогу глибоко проаналізувати результати отримані первинно на основі гіпотез та валідувати їх в фінальних результатах дослідження. В даному дослідженні враховано результати як стаціонарного, так і амбулаторного типу надання медичної допомоги, а також включення пацієнтів, які отримують різні типи модифікуючої терапії, посилює можливість практичного застосування результатів у різних закладах надання медичної допомоги. Згідно наших відомостей, ми першими в Україні проаналізували харчування та споживання поживних речовин у раціоні за допомогою валідованої та адаптованої «the

EPIC-Norfolk FFQ» анкети серед дорослих пацієнтів з РС, тому дана робота є однією з перших, що досліджує дану проблематику в українській популяції та Східній Європі. Особливістю дослідження є урахування культурно-специфічних чинників харчування, що забезпечує локальну релевантність. Також це відкриває нові перспективи епідеміологічних досліджень з вивченням харчування в неврологічній практиці та їх порівнянням, адже в жодному вже проведеному мета-аналізі не було враховано дані з України, через відсутність подібних досліджень в країні. Також, вперше в Україні проаналізована структура спільноти кишкового мікробіому у хворих на РС за допомогою секвенування гена 16S рРНК на платформі Illumina MiSeq. Проведення секвенування наступного покоління гена 16S рРНК в Україні дозволило уникнути транспортування біологічних зразків (вилученої ДНК) за кордон під час російсько-української війни, здешевило дослідження, а також відкриває нові можливості для подальшої наукової діяльності в цьому напрямку завдяки збільшенню доступності методу в регіоні. Секвенування гена 16S рРНК у порівнянні з ПЛР або традиційними мікробіологічними методами пропонує наступні переваги: ідентифікація ширшого спектру таксонів бактерій, включаючи некультивовані види та види з низьким вмістом, неупереджений огляд усього бактеріального співтовариства в зразку, усунення зміщень культури, що є вибіркоvim і не відображає справжнього різноманіття, економічно вигідно порівняно з метагеномним секвенуванням.

Незважаючи на те, що наше дослідження дає нове уявлення про роль досвіду пацієнтів, їх задоволеності отриманими дієтичними рекомендаціями, оцінює рівні вживання нутрієнтів, описує харчові звички та мікробіоту кишківника у пацієнтів з РС, воно не позбавлене обмежень. Спостережувана тенденція між ентеротипами, контрольною групою та групами РС, а також тенденція між факторами підвищеного вживання кондитерських продуктів і тяжкістю РС свідчить про межову значущість і

може вимагати подальшого дослідження з більшим розміром вибірки з більшою кількістю учасників у контрольній групі. Однак це навряд чи вплинуло на наші основні висновки, оскільки ефект розміру є помірним або сильним, що є достатнім для підтвердження гіпотез в біологічній та медичній сфері, де розмір ефекту може мати першочергове значення та дає змогу відійти від виключно інтерпретації тільки p . Також епідеміологічне поширення типів РС збігається з нашою групою, але в подальших дослідженнях необхідно залучити більше учасників із прогресуючими формами перебігу задля уточнення впливу мікробіоти кишківника та нутритивного профілю на тип перебігу РС. Варто зазначити, що дослідження на первинному та вторинному етапі включало застосування методу анкетування, що включає упередження пригадування та самозвіту. Хоча використання даних, отриманих власноруч, підвищує ймовірність упередженості, достовірність результатів підтверджується повторюваними тенденціями в усіх методах збору даних, тому можуть вважатись достовірними. Крім того, репрезентативність дослідження була обмежена зовнішніми змінними, які обмежували його географічне охоплення, такими як військовий стан та активні бойові дії, проблеми інфраструктури. Однак співставність отриманих даних із іншими регіонами світу знижує ризик впливу одноцентровості дослідження на репрезентативність, хоч і має бути взята до уваги при інтерпретації результатів.

ВИСНОВКИ

За результатами дослідження науково обґрунтовано та практично вирішено актуальне наукове клінічне завдання — встановлення взаємозв'язку між нутритивним профілем, складом мікробіоти кишківника та клінічними характеристиками перебігу розсіяного склерозу. Висновки ґрунтуються на узагальненні отриманих даних та відповідають поставленим у дослідженні завданням:

1. Тема харчування є важливою для пацієнтів з РС, однак їх оцінка задоволеності отриманими рекомендаціями від лікарів становить 3,6/5 та джерелами знайденими при самостійному пошуку 3,7/5, що вказує на неконсистентність інформації, нестачу структурованих рекомендацій та обумовлює необхідність розробки освітніх матеріалів для пацієнтів та медичних працівників щодо оптимальної дієти після встановлення діагнозу.
2. Пацієнти з РС споживають більше білка та натрію ніж стандартні рекомендовані норми та значно менше отримують вітаміну D з їжею порівняно з рекомендованими значеннями $p < 0,0001$. Збільшення частоти надходження натрію з їжею відповідає відповідям респондентів про звичку регулярно додавати сіль під час приготування страв (92,85%). Інформування пацієнтів про важливість дотримання загальної добової норми споживання енергії є важливим кроком немедикаментозної терапії, адже рекомендовані рівні харчування за загальним калоражем $p < 0,05$ (жінки: $1983,58 \pm 1166,67$ ккал/добу; чоловіки: $2055,97 \pm 782,88$ ккал/добу) не були досягнені. У ході дослідження виявлено тенденцію щодо помірного ефекту впливу вживання ультраперероблених продуктів на тяжкість перебігу РС. Хоча формальної статистичної значущості не виявлено ($p = 0,17$; $r = -0,32$; 95% ДІ $[-0,65; 0,11]$), отримане значення ефекту

вказує на помірну силу зв'язку, яка може мати практичне значення при дослідженні на більшій вибірці.

3. Пацієнти з РС на рівні типового складу мають підвищений рівень *Proteobacteria* ($d=-0,36$), знижений рівень *Firmicutes* ($d=0,44$) та статистично значущі відмінності у відносній чисельності вказаних таксонів ($H = 10,180$; $p = 0,037$) та ($H = 12,262$; $p = 0,016$) між контрольною групою та групами з наявністю та відсутністю хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ), що вказує на роль даних типів бактерій в патогенезі та відповіді на лікування при РС. Також спостерігається тенденція до відмінностей для *Bacteroidetes* ($d=0,27$) між групами лікування і контролю та виявлено достовірно вищий відносний рівень даного таксону у жінок порівняно з чоловіками ($p=0.049$). По інших типах та родах не виявлено статистично значущих відмінностей за статтю. На родовому рівні встановлено, що у групи нелікованих пацієнтів із РС, рівень *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Phocaeicola* статистично значуще нижчий $p<0.05$ в групі РС ніж в групі лікованих пацієнтів та/або групі контролю. Отже, враховуючи, що рід *Butyrivibrio* відноситься до бутират-продукуючої групи, його знижена концентрація асоційована із зменшенням захисних властивостей кишківника, а отже підвищеним ризиком прозапальних процесів.
4. На видовому рівні знайдено, що рівень *Faecalibacterium prausnitzii* в групі контролю вищий, ніж в групі пацієнтів з РС, що знаходяться на хворобо-модифікуючій терапії (ХМТ) із значенням $p=0.05$ та бісерійним рангом ($r = 0.58$; 95% ДІ: 0.08–0.85), що демонструє статистично значущу відмінність між порівнюваними групами із сильним ефектом розміру.
5. В ході дослідження виявлено, що енетротип 1 має помірно-сильний зв'язок із РС ($p=0,052$, V Крамера = 0,477) та достовірно корелює зі

статусом лікування (Хі-квадрат Пірсона $p < 0,05$, Фішера-Фрімена-Халтона $p = 0,010$) з сильним зв'язком (V Крамера = 0,513) та не асоціюється із кількістю загострень. Альфа-різноманітність не відрізняється між групами порівняння та не пов'язана з активністю, тяжкістю та типом перебігу захворювання.

6. Встановлено, що збалансована дієта із високим вмістом вживання клітковини та овочів достовірно асоційована зі збільшенням рівня родів *Lachnospira* ($\beta = 0.0743$, 95% ДІ: 0.002–0.146, $p = 0.044$) та *Flavonifactor* ($\beta = 0.0178$, 95% ДІ: 0.007–0.029, $p = 0.003$), що є протизапальною групою бактерій. Також при зростанні пропорції *Faecalibacterium* статистично значуще зменшується ризик тяжкого перебігу РС, що свідчить про захисні властивості даного роду бактерій у важкості перебігу РС (ВШ = 0,83; 95% ДІ: 0,72–0,97; $p = 0,016$). Враховуючи отримані дані, вказані роди бактерій можуть розглядатись як терапевтичні мішені в немедикаментозній терапії РС. На підставі проведеного аналізу розроблено матеріали для пацієнтів щодо харчування після встановлення діагнозу РС та чеклист для лікарів для підвищення комплаєнсу у взаємодії під час консультації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані наукові результати дозволяють сформулювати наступні практичні рекомендації, що можуть бути використані як у клінічній практиці, так і в освітньому процесі та подальших наукових дослідженнях.

- 1) Виявлена обмеженість в калоражі і недосягнення цільового рівня споживання загальної енергетичної норми на добу пацієнтами з РС повинна уточнюватись на консультативному прийомі та коригуватись із врахуванням стилю життя пацієнта/-ки та повсякденної активності. Після уточнення цих даних лікар може визначити на основі стандартних рекомендацій цільовий показник калорійності. Надмірне отримання натрію із споживанням їжі виявлене в нашому дослідженні у пацієнтів з РС може бути скориговане порадами зі зменшення додавання кухонної солі під час приготування та вживання їжі. З метою підвищення пацієнтської обізнаності, інші корисні рекомендації висвітлено в підготовленому освітньому матеріалі щодо харчування після встановлення діагнозу для пацієнтів (Додаток В).
- 2) Обґрунтування важливості дотримання моделі тарілки здорового харчування з тлумаченням як вона формується, може стати цінною порадою в рамках консультативного прийому. Оскільки збалансована дієта (із достатнім вживанням клітковини та овочів, зменшеним вживанням ультраперероблених продуктів) та СД згідно результатів нашого дослідження та світової практики може загалом покращити якість життя пацієнтів і допомогти запобігти ускладненням або виникненню інших захворювань. Вирішуючи ці проблеми за допомогою спеціалізованих ресурсів, заснованих на наукових даних,

і кращого навчання в галузі охорони здоров'я, можна значно покращити дотримання дієти та загальне самопочуття хворих на РС.

- 3) На рівні управління закладом охорони здоров'я рекомендовано запросити до консультування у відділення демієлінізуючих захворювань дієтолога та нутриціолога для консультування хворих на РС та відповіді на поширені питання враховуючи родо та видоспецифічні зміни у пацієнтів із РС.
- 4) Комплаєнс між лікарем і пацієнтом повинен бути високим, інакше існує ризик невиконання призначених рекомендацій. Варто періодично оцінювати рівень прихильності до виконання призначень, в тому числі немедикаментозних методів корекції перебігу захворювання. Створено чеклист для лікаря (Додаток Г) для уточнення розуміння пацієнтом наданої інформації.
- 5) Доцільно виділити час на уточнення впливу не тільки харчування на перебіг РС, а й звичок повсякденного життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Shi, Mingzhi, Liu, Yingying, Gong, Qiuyue, Xu, Xianrong, Multiple Sclerosis: An Overview of Epidemiology, Risk Factors, and Serological Biomarkers, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2024, 7372789, 18 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/7372789>.
2. Haki, Maha PhDa; AL-Biati, Haeder A. PhDa; Al-Tameemi, Zahraa Salam PhDa,b; Ali, Inas Sami PhDa; Al-hussaniy, Hany A. PhDa,b,c,*.
Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine* 103(8):p e37297, February 23, 2024. | DOI: 10.1097/MD.00000000000037297.
3. Jayasinghe, M., Prathiraja, O., Kayani, A. M. A., Jena, R., Caldera, D., Silva, M. S., Singhal, M., & Pierre, J., Jr (2022). The Role of Diet and Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Cureus*, 14(9), e28975. <https://doi.org/10.7759/cureus.28975>.
4. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. Walton C, King R, Rechtman L, et al. *Mult Scler*. 2020;26:1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
5. Hirst C., Ingram G., Pickersgill T., Swingler R., Compston D. A., and Robertson N. P., Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. (2009) 80, no. 4, 386–391, <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.144667>, 2-s2.0-64749094075, 18931003.
6. Paraschiv, A. C., Vacaras, V., Nistor, C., Vacaras, C., Strilciuc, S., & Muresanu, D. F. (2024). The effect of multiple sclerosis therapy on gut microbiota dysbiosis: a longitudinal prospective study. *Microbial cell* (Graz, Austria), 11, 106–115. <https://doi.org/10.15698/mic2024.03.819>.
7. Mirza, A.I., Zhu, F., Knox, N. et al. Mediterranean diet and associations with the gut microbiota and pediatric-onset multiple sclerosis using

trivariate analysis. *Commun Med* 4, 148 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s43856-024-00565-0>.

8. M Esmail Amini, N Shomali, A Bakhshi, S Rezaei, M Hemmatzadeh, R Hosseinzadeh, S Eslami, F Babaie, S Aslani, S Torkamandi, H Mohammadi. Gut microbiome and multiple sclerosis: New insights and perspective. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:107024–107024. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107024.
9. Baecher-Allan C, Kaskow B J, Weiner H L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742–768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021.
10. Wallin, MT · Culpepper, WJ · Campbell, JD · et al. The prevalence of MS in the United States—A population-based estimate using health claims data, *Neurology*. 2019; 92:e1029-e1040.
11. Wingerchuk D. M. (2012). Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(1), 13–22.
<https://doi.org/10.1177/1756285611425694>.
12. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, Rádiková Ž. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiol Res*. 2018 Aug 16;67(4):521-533. doi: 10.33549/physiolres.933694. Epub 2018 May 10. PMID: 29750884.
13. Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018). Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and therapy*, 7(1), 59–85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>.
14. Johansson E, Alfredsson L, Strid P, et al Head trauma results in manyfold increased risk of multiple sclerosis in genetically susceptible individuals *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2024;95:554-560.

15. Dorans, K. S., Massa, J., Chitnis, T., Ascherio, A., & Munger, K. L. (2016). Physical activity and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 87(17), 1770–1776. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003260>.
16. Schreiner, T. G., & Genes, T. M. (2021). Obesity and Multiple Sclerosis-A Multifaceted Association. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2689. <https://doi.org/10.3390/jcm10122689>.
17. Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F. et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 43 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>.
18. Ortiz, G.G.; Pacheco-Moises, F.P.; Macias-Islas, M.A.; Flores-Alvarado, L.J.; Mireles-Ramirez, M.A.; Gonzalez-Renovato, E.D.; Hernandez-Navarro, V.E.; Sanchez-Lopez, A.L.; Alatorre-Jimenez, M.A. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch. Med. Res.* 2014, 45, 687–697.
19. Kampman, M.T.; Steffensen, L.H. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *J. Photochem. Photobiol. B* 2010, 101, 137–141.
20. Sintzel, M.B.; Rametta, M.; Reder, A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol. Ther.* 2018, 7, 59–85.
21. Cancela Diez, B.; Perez-Ramirez, C.; Maldonado-Montoro, M.D.M.; Carrasco-Campos, M.I.; Sanchez Martin, A.; Pineda Lancheros, L.E.; Martinez-Martinez, F.; Calleja-Hernandez, M.A.; Ramirez-Tortosa, M.C.; Jimenez-Morales, A. Association between polymorphisms in the vitamin D receptor and susceptibility to multiple sclerosis. *Pharmacogenet. Genom.* 2021, 31, 40–47.
22. Patil, M. S., Lin, L. Y., Marsh-Wakefield, F., James, E. J., Palendira, M., Hawke, S., & Grau, G. E. (2024). Multiple sclerosis: Immune cells, histopathology, and therapeutics. *Sclerosis*, 2(3), 117–139. <https://doi.org/10.3390/sclerosis2030009>.

23. Ferreira ML. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Aug;68(4):632-41. doi: 10.1590/s0004-282x2010000400029. PMID: 20730323.
24. Younger DS. Multiple sclerosis: Motor dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2023;196:119-147. doi: 10.1016/B978-0-323-98817-9.00016-8. PMID: 37620066.
25. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain.* 2016 Oct 26;8:195-202. doi: 10.2147/EB.S54131. PMID: 28539814; PMCID: PMC5398757.
26. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond).* 2020 Jul;20(4):380-383. doi: 10.7861/clinmed.2020-0292. PMID: 32675142; PMCID: PMC7385797.
27. Kelley, B. J., & Rodriguez, M. (2009). Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS drugs*, 23(10), 805–815. <https://doi.org/10.2165/11310900-000000000-00000>.
28. Zimek D, Miklusova M, Mares J. Overview of the Current Pathophysiology of Fatigue in Multiple Sclerosis, Its Diagnosis and Treatment Options – Review Article. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:2485-2497 <https://doi.org/10.2147/NDT.S429862>.
29. Міністерство охорони здоров'я України. (2024). Наказ МОЗ України від 01.07.2024 № 1142 "Про затвердження Нового клінічного протоколу медичної допомоги «Розсіяний склероз у дорослих»".
Отримано 3
<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-01-07-2024-1142-pro-zatverdzhennya-novogo-klinichnogo-protokolu-medichnoyi-dopomogi-rozsiyaniy-skleroz-u-doroslih>.
30. Zorzella-Pezavento, S. F. G., Mimura, L. A. N., Denadai, M. B., de Souza, W. D. F., Fraga-Silva, T. F. C., & Sartori, A. (2022). Is there a window of opportunity for the therapeutic use of vitamin D in multiple

- sclerosis?. *Neural regeneration research*, 17(9), 1945–1954.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.335139>.
31. Zancan, V., Nasello, M., Bigi, R., Reniè, R., Buscarinu, M. C., Mechelli, R., Ristori, G., Salvetti, M., & Bellucci, G. (2024). Gut microbiota composition is causally linked to multiple sclerosis: A Mendelian randomization analysis. *Microorganisms*, 12(7), 1476.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms12071476>.
 32. Malard, F., Dore, J., Gaugler, B. et al. Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. *Mucosal Immunol* 14, 547–554 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41385-020-00365-4>.
 33. de Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71(5), 1020–1032.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>.
 34. Kennedy, M. S., & Chang, E. B. (2020). The microbiome: Composition and locations. *Progress in molecular biology and translational science*, 176, 1–42. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.08.013>.
 35. Carson, M. D., Westwater, C., & Novince, C. M. (2023). Adolescence and the Microbiome: Implications for Healthy Growth and Maturation. *The American journal of pathology*, 193(12), 1900–1909.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.07.004>.
 36. Lach, G., Fülling, C., Bastiaanssen, T.F.S. et al. Enduring neurobehavioral effects induced by microbiota depletion during the adolescent period. *Transl Psychiatry* 10, 382 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01073-0>.
 37. Kannan, S., Krishnamoorthy, G., Palanichamy, P., Marudhamuthu, M. (2017). Role of Gut Microbiome in Neuromodulation. In: Singh, R., Kothari, R., Koringa, P., Singh, S. (eds) *Understanding Host-Microbiome Interactions - An Omics Approach*. Springer, Singapore.
https://doi.org/10.1007/978-981-10-5050-3_8.

38. Van Hul, M., Cani, P. D., Petitfils, C., De Vos, W. M., Tilg, H., & El-Omar, E. M. (2024). What defines a healthy gut microbiome? *Gut*, 73(11), 1893–1908. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333378>.
39. Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
40. Bengmark S. (1998) Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 42, 2–7 doi: 10.1136/gut.42.1.2.
41. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R. 2020. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 12:1474. DOI: 10.3390/nu12051474.
42. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R. 2020. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 12:1474. DOI: 10.3390/nu12051474.
43. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, et al. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473:174-80. Erratum in: *Nature*. 506:516. DOI: 10.1038/nature09944.
44. Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. 2011. Gut microbiome- host interactions in health and disease. *Genome Med*. 3:14. DOI: 10.1186/gm228.
45. Houtman TA, Eckermann HA, Smidt H, de Weerth C. 2022. Gut microbiota and BMI throughout childhood: the role of firmicutes, bacteroidetes, and short-chain fatty acid producers. *Sci Rep*. 12:3140. DOI: 10.1038/s41598-022-07176-6.

46. Johnson EL, Heaver SL, Walters WA, Ley RE. 2017. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *J Mol Med.* 95:1-8. DOI: 10.1007/s00109-016-1492-2.
47. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. 2020. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms.* 8:1715. DOI: 10.3390/microorganisms8111715.
48. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. 2020. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 74:1251–1262. DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6.
49. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, Mele MC. 2019. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.*
50. Yin L, Wan YD, Pan XT, Zhou CY, Lin N, Ma CT, Yao J, Su Z, Wan C, Yu YW, Zhu RX. 2019. Association Between Gut Bacterial Diversity and Mortality in Septic Shock Patients: A Cohort Study. *Med Sci Monit.* 25:7376-7382. DOI: 10.12659/MSM.916808.
51. Shin NR, Whon TW, Bae JW. 2015. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* 33:496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.
52. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. 2013. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:9066-71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
53. Binda C, Lopetuso LR, Rizzatti G, Gibiino G, Cennamo V, Gasbarrini A. 2018. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut

- homeostasis. *Digestive and Liver Disease*. 50:421-428. DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.012.
54. Trachtenberg S, Gilad R. 2001. A bacterial linear motor: cellular and molecular organization of the contractile cytoskeleton of the helical bacterium *Spiroplasma melliferum* BC3. *Mol Microbiol*. 41:827-48. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02527.x.
 55. Brown, DR. 2018. Tenericutes. In *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*; Whitman, W.B., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2018; pp. 1–3.
 56. Engevik MA, Danhof HA, Ruan W, Engevik AC, Chang-Graham AL, Engevik KA, Shi Z, Zhao Y, Brand CK, Krystofiak ES, Venable S, Liu X, Hirschi KD, Hyser JM, Spinler JK, Britton RA, Versalovic J. 2021. *Fusobacterium nucleatum* Secretes Outer Membrane Vesicles and Promotes Intestinal Inflammation. *mBio*. 12(2):e02706-20. DOI: 10.1128/mBio.02706-20.
 57. Huh JW, Roh TY. 2020. Opportunistic detection of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for the early gut microbial dysbiosis. *BMC Microbiol*. 20:208. DOI: 10.1186/s12866-020-01887-4.
 58. Costea, P. I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., de Vos, W. M., Ehrlich, S. D., Fraser, C. M., Hattori, M., Huttenhower, C., Jeffery, I. B., Knights, D., Lewis, J. D., Ley, R. E., Ochman, H., O'Toole, P. W., Quince, C., Relman, D. A., Shanahan, F., ... Bork, P. (2018). Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature microbiology*, 3(1), 8–16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>.
 59. Minoru Kanehisa, Miho Furumichi, Yoko Sato, Yuriko Matsuura, Mari Ishiguro-Watanabe, KEGG: biological systems database as a model of the real world, *Nucleic Acids Research*, Volume 53, Issue D1, 6 January 2025, Pages D672–D677, <https://doi.org/10.1093/nar/gkae909>.

60. Cantalapiedra CP, Hernández-Plaza A, Letunic I, Bork P, Huerta-Cepas J. eggNOG-mapper v2: Functional Annotation, Orthology Assignments, and Domain Prediction at the Metagenomic Scale. *Mol Biol Evol.* 2021 Dec 9;38(12):5825-5829. doi: 10.1093/molbev/msab293. PMID: 34597405; PMCID: PMC8662613.
61. Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
62. Lv M, Zhang J, Deng J, Hu J, Zhong Q, Su M, Lin D, Xu T, Bai X, Li J and Guo X (2023) Analysis of the relationship between the gut microbiota enterotypes and colorectal adenoma. *Front. Microbiol.* 14:1097892. doi: 10.3389/fmicb.2023.1097892.
63. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609; PMCID: PMC3564958.
64. Divella, R., De Palma, G., Tufaro, A., Pelagio, G., Gadaleta-Caldarola, G., Bringiotti, R., & Paradiso, A. (2021). Diet, probiotics and physical activity: The right allies for a healthy microbiota. *Anticancer Research*, 41(6), 2759–2768. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15057>.
65. Putnam EE and Goodman AL: B vitamin acquisition by gut commensal bacteria. *PLoS Pathog* 16(1): e1008208, 2020. PMID: 31971969. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008208.
66. Yang TW, Lee WH, Tu SJ, Huang WC, Chen HM, Sun TH, Tsai MC, Wang CC, Chen HY, Huang CC, Shiu BH, Yang TL, Huang HT, Chou YP, Chou CH, Huang YR, Sun YR, Liang C, Lin FM, Ho SY, Chen WL, Yang SF, Ueng KC, Huang HD, Huang CN, Jong YJ and Lin CC: Enterotype-based analysis of gut microbiota along the conventional

- adenoma-carcinoma colorectal cancer pathway. *Sci Rep* 9(1): 10923, 2019. PMID: 31358825. DOI: 10.1038/s41598-019-45588-z.
67. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, Tse F, Yuan Y, Surette M, Moayyedi P. Differences in Gut Microbiota in Patients With vs Without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2020 Mar;158(4):930-946.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.294. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812509.
 68. Wang, T., Sternes, P. R., Guo, X. K., Zhao, H., Xu, C., & Xu, H. (2024). Autoimmune diseases exhibit shared alterations in the gut microbiota. *Rheumatology* (Oxford, England), 63(3), 856–865. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead364>.
 69. Bitarafan, S., Harirchian, M. H., Farahbakhsh, P., & Soltani, D. (2023). Linking diet and gut microbiota in multiple sclerosis. In C. R. Martin, V. B. Patel, & V. R. Preedy (Eds.), *Diet and nutrition in neurological disorders* (pp. 557–570). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89834-8.00020-9>.
 70. Thomas Gensollen et al. ,How colonization by microbiota in early life shapes the immune system.*Science*352,539-544(2016).DOI:10.1126/science.aad9378.
 71. H. Xu, M. Liu, J. Cao, X. Li, D. Fan, Y. Xia, et al. The dynamic interplay between the gut microbiota and autoimmune diseases *Journal of Immunology Research*, 2019.
 72. Friedland, R. P. (2015). Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(2), 349–362.
 73. Kwon, D., Zhang, K., Paul, K.C. et al. Diet and the gut microbiome in patients with Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis*. 10, 89 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00681-7>.

74. Dendrou, C., Fugger, L. & Friese, M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 15, 545–558 (2015).
<https://doi.org/10.1038/nri3871>.
75. Raval, U., Harary, J. M., Zeng, E., & Pasinetti, G. M. (2020). The dichotomous role of the gut microbiome in exacerbating and ameliorating neurodegenerative disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(7), 673–686. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1775585>.
76. H. Tremlett, E. Waubant Gut microbiome and pediatric multiple sclerosis *Multiple Sclerosis*, 24 (1) (2018), pp. 64-68, 10.1177/1352458517737369
77. NRAE. (2008–2012). Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) [Проект ЕС, Grant Agreement No. 201052]. CORDIS.
<https://cordis.europa.eu/project/id/201052>.
78. Ahmad, M. A., Karavetian, M., Moubareck, C. A., Wazz, G., Mahdy, T., & Venema, K. (2023). Association of the gut microbiota with clinical variables in obese and lean Emirati subjects. *Frontiers in Microbiology*, 14, Article 1182460. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1182460>.
79. Jette, S., de Schaetzen, C., Tsai, C.-C., & Tremlett, H. (2024). The multiple sclerosis gut microbiome and disease activity: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 92, 106151. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.106151>.
80. Y. Yu, Y. Liu, F.-D. Shi, H. Zou, G. Matarese, A. La Cava Cutting edge: Leptin-induced ROR γ t expression in CD4 + T cells promotes Th17 responses in systemic lupus erythematosus *The Journal of Immunology*, 190 (7) (2013), pp. 3054-3058.
81. G.T. Macfarlane, S. Macfarlane Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health *Journal of AOAC International*, 95 (1) (2012), pp. 50-60.

82. V. Braniste, M. Al-Asmakh, C. Kowal, F. Anuar, A. Abbaspour, M. Tóth, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice *Science Translational Medicine*, 6 (263) (2014), pp. 158-162.
83. N. Arpaia, C. Campbell, X. Fan, S. Dikiy, J. Van Der Veeken, P. Deroos, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation *Nature*, 504 (7480) (2013), pp. 451-455.
84. T. Chen, D. Noto, Y. Hoshino, M. Mizuno, S. Miyake Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination *Journal of Neuroinflammation*, 16 (1) (2019), pp. 1-13.
85. A. Duscha, B. Gisevius, S. Hirschberg, N. Yissachar, G.I. Stangl, E. Eilers, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism *Cell*, 180 (6) (2020), pp. 1067-1080.e1016.
86. K.C. Fitzgerald, T. Tyry, A. Salter, S.S. Cofield, G. Cutter, R. Fox, et al. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis *Neurology*, 90 (1) (2018), pp. E1-E11, 10.1212/WNL.00000000000004768.
87. E.J. Hadgkiss, G.A. Jelinek, T.J. Weiland, N.G. Pereira, C.H. Marck, D.M. van der Meer The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis *Nutritional Neuroscience*, 18 (3) (2015), pp. 125-136.
88. E. Rinninella, M.C. Mele, M. Cintoni, P. Raoul, G. Ianiro, L. Salerno, et al. The facts about food after cancer diagnosis: A systematic review of prospective cohort studies *Nutrients*, 12 (8) (2020), p. 2345.
89. N. Wilck, A. Balogh, L. Markó, H. Bartolomaeus, D.N. Müller The role of sodium in modulating immune cell function *Nature Reviews Nephrology*, 15 (9) (2019), pp. 546-558.
90. K.C. Fitzgerald, K.L. Munger, H.P. Hartung, M.S. Freedman, X. Montalbán, G. Edan, et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity

and progression in BENEFIT *Annals of Neurology*, 82 (1) (2017), pp. 20-29.

91. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Nutrition. National Center for Health Statistics.
<https://www.cdc.gov/nchs/hus/topics/nutrition.htm>.
92. World Health Organization. (2023, July 17). WHO updates guidelines on fats and carbohydrates.
<https://www.who.int/news/item/17-07-2023-who-updates-guidelines-on-fats-and-carbohydrates>.
93. Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V. et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol* 17, 120 (2017).
<https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>.
94. Ching-Hung Tseng, Chun-Ying Wu, The gut microbiome in obesity, *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 118, Supplement 1, 2019, Pages S3-S9, ISSN 0929-6646,
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009>.
95. Mamun, M. A. A., Rakib, A., Mandal, M., & Singh, U. P. (2025). Impact of a High-Fat Diet on the Gut Microbiome: A Comprehensive Study of Microbial and Metabolite Shifts During Obesity. *Cells*, 14(6), 463.
<https://doi.org/10.3390/cells14060463>.
96. C. Zhang, M. Zhang, X. Pang, Y. Zhao, L. Wang, L. Zhao Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations *The ISME Journal*, 6 (10) (2012), pp. 1848-1857.
97. S. Azary, T. Schreiner, J. Graves, A. Waldman, A. Belman, B.W. Guttman, et al. Contribution of dietary intake to relapse rate in early paediatric multiple sclerosis *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89 (1) (2018), pp. 28-33.

98. N. Ouchi, J.L. Parker, J.J. Lugus, K. Walsh Adipokines in inflammation and metabolic disease *Nature Reviews Immunology*, 11 (2) (2011), pp. 85-97.
99. G. Pagliai, E. Russo, E. Niccolai, M. Dinu, V. Di Pilato, A. Magrini, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: The CARDIVEG study. *European Journal of Nutrition* (2019), pp. 1-14.
100. Guglielmetti M, Al-Qahtani WH, Ferraris C, Grosso G, Fiorini S, Tavazzi E, Greco G, La Malfa A, Bergamaschi R, Tagliabue A. Adherence to Mediterranean Diet Is Associated with Multiple Sclerosis Severity. *Nutrients*. 2023 Sep 16;15(18):4009. doi: 10.3390/nu15184009. PMID: 37764792; PMCID: PMC10537892.
101. A.R. Moravejolahkami, Z. Paknahad, A. Chitsaz, M.A. Hojjati Kermani, M. Borzoo-Isfahani Potential of modified Mediterranean diet to improve quality of life and fatigue severity in multiple sclerosis patients: A single-center randomized controlled trial *International Journal of Food Properties*, 23 (1) (2020), pp. 1993-2004.
102. Saul A, Taylor BV, Blizzard L, Simpson-Yap S, Oddy WH, Shivappa N, Hebert JR, Black LJ, Ponsonby AL, Broadley SA, Lechner-Scott J; Ausimmune/AusLong Investigators; van der Mei I. A pro-inflammatory diet is associated with long-term depression and anxiety levels but not fatigue in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Apr;84:105468. doi: 10.1016/j.msard.2024.105468. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38359692.
103. Higuera Y, Salas E, Meca-Lallana V, Rueda PC, Rodríguez De La Fuente O, Cabello-Moruno R, et al. Information-Seeking Strategies of People with Multiple Sclerosis in Spain: The INFOSEEK-MS Study. 2022 [cited 2025 Jan 4]; Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S344690>.

104. Russell RD, Black LJ, Drph AB. Navigating dietary advice for multiple sclerosis. *Heal Expect.* 2021;24:853–62.
105. Dakanalis A, Tryfonos C, Pavlidou E, Vadikolias K, Papadopoulou SK, Alexatou O, et al. Associations between Mediterranean Diet Adherence, Quality of Life, and Mental Health in Patients with Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *J Pers Med* 2024, Vol 14, Page 199 [Internet]. 2024 Feb 11 [cited 2025 Jan 4];14(2):199. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/2/199/html>.
106. Suliga E, Broła W, Soba's KS, Cie'sła C, Zbieta Jasí Nska E, Gołuch K, et al. Dietary Patterns and Metabolic Disorders in Polish Adults with Multiple Sclerosis. 2022 [cited 2025 Jan 4]; Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14091927>.
107. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, Sintila SA, Konstantinidou N, Boziki M, et al. The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. 2022 [cited 2025 Jan 4]; Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14061150>.
108. Russell, R. and Black, L. and Sherriff, J. and Begley, A. 2018. Dietary responses to a multiple sclerosis diagnosis: a qualitative study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 73: pp. 601-608. Available from: <https://espace.curtin.edu.au/handle/20.500.11937/69655>.
109. Habek, M., Hojsak, I., & Brinar, V. V. (2010d). Nutrition in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(7), 616–620. <https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2010.03.029>.
110. Eyles, D., Almeras, L., Benech, P., Patatian, A., Mackay-Sim, A., McGrath, J., & Féron, F. (2007). Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3–5), 538–545. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2006.12.096>.

111. Deehan EC, Walter J. The fiber gap and the disappearing gut microbiome: implications for human nutrition. *Trends Endocrinol Metab* (2016) 27:239–42. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.001.
112. P. Cekanaviciute et al., “Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, no. 40, pp. 10713-10718, Oct 2017, doi: 10.1073/pnas.1711235114.
113. Reynoso-García J, Miranda-Santiago AE, Meléndez-Vázquez NM, Acosta-Pagán K, Sánchez-Rosado M, Díaz-Rivera J, Rosado-Quñones AM, Acevedo-Márquez L, Cruz-Roldán L, Tosado-Rodríguez EL, Figueroa-Gispert MDM and Godoy-Vitorino F (2022) A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. *Front. Syst. Biol.* 2:951403. doi: 10.3389/fsysb.2022.951403.
114. Bronzini, M., Maglione, A., Rosso, R., Matta, M., Masuzzo, F., Rolla, S., & Clerico, M. (2023). Feeding the gut microbiome: Impact on multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1176016. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1176016>.
115. Rebeca Martín, David Rios-Covian, Eugénie Huillet, Sandrine Auger, Sarah Khazaal, Luis G Bermúdez-Humarán, Harry Sokol, Jean-Marc Chatel, Philippe Langella, *Faecalibacterium*: a bacterial genus with promising human health applications, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 47, Issue 4, July 2023, fuad039, <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad039>.
116. Klinder A, Shen Q, Heppel S, Lovegrove JA, Rowland I, Tuohy KM. Impact of increasing fruit and vegetables and flavonoid intake on the human gut microbiota. *Food Funct.* 2016 Apr;7(4):1788-96. doi: 10.1039/c5fo01096a. PMID: 26757793.

117. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac J-C, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN decade of nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* (2018) 21:5–17. doi: 10.1017/S1368980017000234.
118. Angela A Mulligan, Robert N Luben, Amit Bhaniani et al. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. *BMJ Open* 2014;4:e004503 doi:10.1136/bmjopen-2013-004503.
119. Shatylo, S., & Solovyova, G. (2024). Adaptation and validation of the EPIC-Norfolk food frequency questionnaire for assessing dietary intake in Ukrainian adults. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 7(1), 160–165. <https://doi.org/10.1136/BMJNPH-2023-000703>.
120. U.S. Department of Agriculture & U.S. Department of Health and Human Services. (2020). Dietary guidelines for Americans, 2020–2025 (9th ed.). <https://www.dietaryguidelines.gov/>.
121. Chen, J., Chia, N., Kalari, K. et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 6, 28484 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep28484>.
122. NHS England. (2023, June 20). Treatment algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapies (Ref. No. 170079ALG). <https://www.england.nhs.uk/publication/treatment-algorithm-for-multiple-sclerosis-disease-modifying-therapies/>.
123. Cox LM, Maghzi AH, Liu S, Tankou SK, Dhang FH, Willocq V, Song A, Wasén C, Tauhid S, Chu R, Anderson MC, De Jager PL, Polgar-Turcsanyi M, Healy BC, Glanz BI, Bakshi R, Chitnis T, Weiner HL. Gut Microbiome in Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021 Jun;89(6):1195-1211. doi: 10.1002/ana.26084. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33876477; PMCID: PMC8132291.

124. Godfrey W, Moreau GB, Lehner-Gulotta D, et al. A Six-month Ketogenic Diet Alters The Immune And Metabolic Landscape In Multiple Sclerosis. Presented at ACTRIMS Forum 2025; February 27 to March 1; West Palm Beach, Florida. LB1.2.
125. Grunwald C, Krętowska-Grunwald A, Adamska-Patrano E, Kochanowicz J, Kułakowska A, Choraży M. The Role of Selected Interleukins in the Development and Progression of Multiple Sclerosis-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2589. Published 2024 Feb 23. doi:10.3390/ijms25052589.
126. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*, 28(2), 203–209.
127. Srouf B, Kordahi MC, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* (2022) 7:1128–40. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00169-8.
128. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler.* (2015) 21:263–81. doi: 10.1177/1352458514564491.
129. Lindsay E. Nicolle, Urinary Tract Infection, *Critical Care Clinics*, Volume 29, Issue 3, 2013, Pages 699-715, ISSN 0749-0704, ISBN 9781455775842, <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.014>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070413000377>)
130. Zheng D, Liwinski T and Elinav E: Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 30(6): 492-506, 2020. PMID: 32433595. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
131. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Miller, D. H. (2024). Diagnosis of multiple sclerosis:

- 2024 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 23(5), 456–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00123-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00123-4).
132. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Miller, D. H. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
 133. Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC neurology*, 17(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>.
 134. Carbogno-Barnabe, V., & Łabuz-Roszak, B. (2022). The role of diet in multiple sclerosis. *Wiadomości Lekarskie*, 75(9 pt 1), 2131–2135. <https://doi.org/10.36740/WLek202209115>.
 135. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;9. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3.
 136. Higuera Y, Salas E, Meca-Lallana V, Rueda PC, Rodríguez De La Fuente O, Cabello-Moruno R, et al. Information-Seeking Strategies of People with Multiple Sclerosis in Spain: The INFOSEEK-MS Study. 2022 [cited 2025 Jan 4]; Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S344690>.
 137. R. J. Xavier and D. K. Podolsky, “Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease,” *Nature*, vol. 448, no. 7152, pp. 427-434, Jul 2007, doi: 10.1038/nature06005.
 138. Gubska, O., Kuzminets, A., Denesyuk, O., Koliada, O., Moseyko, V., & Dolko, O. (2023). Features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet. *GASTROENTEROLOGY*, 57(2), 96–100. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.538>

139. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Nov 14;23(42):7505-7518. doi:10.3748/wjg.v23.i42.7505.
140. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7;451(Pt A):97-102. doi:10.1016/j.cca.2015.01.003.
141. Kim, J., & Lee, H. K. (2022). Potential Role of the Gut Microbiome In Colorectal Cancer Progression. *Frontiers in immunology*, 12, 807648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807648>.
142. Huwart, S. J. P., Morales-Puerto, N., & Everard, A. (2025). Gut microbiota-related neuroinflammation at the crossroad of food reward alterations: Implications for eating disorders. *Gut*, 74(1), 1–13. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333397>.
143. Donohoe, D. R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T. M., Bunger, M. K., & Bultman, S. J. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell metabolism*, 13(5), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.018>.
144. Shahid, R., Shoker, M., Chu, L.M. et al. Impact of low health literacy on patients' health outcomes: a multicenter cohort study. *BMC Health Serv Res* 22, 1148 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08527-9>.
145. Kelly PA, Haidet P. Physician overestimation of patient literacy: a potential source of health care disparities. *Patient Educ Couns*. 2007;66:119–22.
146. Kripalani S, Jacobson TA, Mugalla IC, Cawthon CR, Niesner KJ, Vaccarino V. Health literacy and the quality of physician-patient communication during hospitalization. *J Hosp Med*. 2010;5:269–75.

147. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025). Accessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in Ukraine: A cross-sectional study. *Medical Science of Ukraine*, 21(1), 37–44. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.05>.
148. Potapova, K. P. (2019). Вплив мікробіоти кишечника та моделі харчування на патогенез та перебіг розсіяного склерозу. *Український неврологічний журнал*, (2), 22–28. <https://doi.org/10.30978/UNJ2019-2-22>.
149. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2024). Потреби пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях: якісне дослідження задоволеності та доступу. *Український неврологічний журнал*, (4), 27–33. <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-27>.
150. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025), EXPLORING THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN UKRAINE: A CROSS-SECTIONAL STUDY.
151. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025) Nutrition and MS Severity: How Diet and Lifestyle Choices Shape Disease Course. *Український неврологічний журнал*, (4), 27–33. <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-27>
152. Barcutean L, Maier S, Burai-Patrascu M, Farczadi L, Balasa R. The Immunomodulatory Potential of Short-Chain Fatty Acids in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 11;25(6):3198. doi: 10.3390/ijms25063198. PMID: 38542172; PMCID: PMC10970107.
153. Olsson A, Gustavsen S, Nguyen TD, Nyman M, Langkilde AR, Hansen TH, Sellebjerg F, Oturai AB, Bach Søndergaard H. Serum Short-Chain Fatty Acids and Associations With Inflammation in Newly Diagnosed Patients With Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Front Immunol*. 2021 May 6;12:661493. doi: 10.3389/fimmu.2021.661493. PMID: 34025661; PMCID: PMC8134701.

154. Joos, R., Boucher, K., Lavelle, A. et al. Examining the healthy human microbiome concept. *Nat Rev Microbiol* 23, 192–205 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41579-024-01107-0>.
155. McGuinness, A. J. et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 27, 1920–1935 (2022).
156. Wang, T. et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 6, 320–329 (2012).
157. Qin, N. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 513, 59–64 (2014).
158. Jansen, D. et al. Community types of the human gut virome are associated with endoscopic outcome in ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis* 17, 1504–1513 (2023).
159. L. Rothhammer et al., “Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor,” *Nature Medicine*, vol. 22, no. 5, pp. 586-597, May 2016, doi: 10.1038/nm.4066.
160. Siezen RJ, Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? *Microb Biotechnol.* 2011 Sep;4(5):550-3. doi: 10.1111/j.1751-7915.2011.00290.x. PMID: 21848611; PMCID: PMC3819005.
161. V. Martinelli et al., “Gut-oriented interventions in patients with multiple sclerosis: Fact or fiction?,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 26, no. 3, pp. 935–946, 2022, doi: 10.26355/EURREV_202202_28003.

162. N. Tankou et al., “A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis,” *Annals of Neurology*, vol. 83, no. 6, pp. 1147–1161, Jun 2018, doi: 10.1002/ana.25244.
163. Esparza, M., Sasaki, S., & Kesteloot, H. (1995). A BREIF ORIGINAL CONTRIBUTION: Nutrition, Latitude, and Multiple Sclerosis Mortality: An Ecologic Study. *American Journal of Epidemiology*, 142(7), 733–737. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A117704>
164. Keohane, D. M. et al. Microbiome and health implications for ethnic minorities after enforced lifestyle changes. *Nat. Med.* 26, 1089–1095 (2020).
165. Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y. et al., Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013. 504: 446–450.
166. Tarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G. et al., Induction of colonic regulatory t cells by indigenous clostridium species. *Science* (1979). 2011. 331: 334–337.
167. Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A. and Zhu, W. Y., Tryptophan metabolism: A link between the Gut Microbiota and Brain. *Adv. Nutr.* 2020. 11: 709–723.
168. Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. and Verbeke, K., The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 16: 461–478.
169. Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J. et al., Longitudinal analysis reveals high prevalence of

- Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022. 375: 296–301.
170. Correale, J., Hohlfeld, R. & Baranzini, S.E. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 18, 544–558 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00697-8>.
 171. Turner, T. A., Lehman, P., Ghimire, S., Shahi, S. K., & Mangalam, A. (2024). Game of microbes: the battle within – gut microbiota and multiple sclerosis. *Gut Microbes*, 16(1).
<https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2387794>.
 172. Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 7, 12015 (2016).
<https://doi.org/10.1038/ncomms12015>.
 173. Miller, T. L., Wolin, M. J., Conway de Macario, E. & Macario, A. J. Isolation of *Methanobrevibacter smithii* from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 43, 227–232 (1982).
 174. Morgan, X. C. et al. Associations between host gene expression, the mucosal microbiome, and clinical outcome in the pelvic pouch of patients with inflammatory bowel disease. *Genome Biol.* 16, 67 (2015).
 175. Furusawa, Y. et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504, 446–450 (2013).
 176. Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M. & de Vos, W. M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 54, 1469–1476 (2004).

177. Verma, R., Verma, A. K., Ahuja, V. & Paul, J. Real-time analysis of mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease in India. *J. Clin. Microbiol.* 48, 4279–4282 (2010).
178. Yamabe, K. et al. Distribution of Archaea in Japanese patients with periodontitis and humoral immune response to the components. *FEMS Microbiol. Lett.* 287, 69–75 (2008).
179. Scher, J. U. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 67, 128–139 (2015).
180. Joossens, M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 60, 631–637 (2011).
181. Khawaldeh S, Pervaiz U, Elsharnoby M, Alchalabi AE, Al-Zubi N. 2017. Taxonomic Classification for Living Organisms Using Convolutional Neural Networks. *Genes (Basel)*. 8:326. DOI: 10.3390/genes8110326.
182. Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, Schultz MJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. 2017. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med.* 43:59–68. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.
183. Rosenberg, E. Diversity of bacteria within the human gut and its contribution to the functional unity of holobionts. *npj Biofilms Microbiomes* 10, 134 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41522-024-00580-y>.

184. Belizário, J. E., & Napolitano, M. (2015). Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in microbiology*, 6, 1050. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>.

ДОДАТКИ

Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Потапова, К.П. Вплив мікробіоти кишечника та моделі харчування на патогенез розсіяного склерозу. Український неврологічний журнал, 2019; (2-3), 22–28. <https://doi.org/10.30978/UNJ2019-2-22> (дисертанткою проведено створення концепції огляду, добір джерел, структуризація розділів, написання рукопису, підготовка до публікації)
2. Потапова К.П, Соколова Л.І. Потреби пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях: якісне дослідження задоволеності та доступу. Український неврологічний журнал. 2024;4:27 - 33. doi: 10.30978/UNJ2024-4-27 (Дисертанткою проведено створення концепції та дизайну дослідження, методологію, створення напівструктурованого протоколу інтерв'ю, отримання валідації від іноземного експерта у сфері якісних досліджень, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення, підготовка матеріалів та оформлення абстрактів для презентації на наукових подіях. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису та наукове керівництво на всіх етапах дослідження).
3. Potapova K.P., Sokolova L.I., Accessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in Ukraine: A cross-sectional study. Medical science of Ukraine / Медична наука України, 2025, Vol. 21, № 1. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.05 (Дисертанткою проведено створення концепції, дизайну та методології дослідження, створення структурованого опитувальника та його оцифрування, отримання валідації від іноземного експерта у

сфері кількісних досліджень, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення, підготовка матеріалів та оформлення абстрактів для презентації на наукових подіях. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису та наукове керівництво на всіх етапах дослідження).

4. Potapova K.P., Sokolova L.I., Exploring the role of gut microbiota in patients with multiple sclerosis in ukraine: a cross-sectional study Clinical and preventive medicine scientific medical journal. 2025;2(40):49-57. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.06>

(Дисертанткою проведено створення концепції, дизайну та методології дослідження, пошук та укладання партнерства із лабораторією, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису, фіналізація рукопису та підготовка до друку, наукове керівництво на всіх етапах дослідження).

5. Potapova KP, Sokolova LI. Nutrition and multiple sclerosis severity: how diet and lifestyle choices shape disease course. Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:44-50. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-44>.

(Дисертанткою проведено створення концепції, дизайну та методології дослідження, пошук валідованого перекладеного опитувальника, збір, обробка та аналіз даних, візуалізацію результатів дослідження, написання чернетки та її редагування, проєктна координація та адміністративне забезпечення. Науковим керівником проведено рецензування та редагування рукопису,

фіналізація рукопису та підготовка до друку, наукове керівництво на всіх етапах дослідження).

Додаток Б. Запитання напівструктурованого інтерв'ю

№	Запитання
1	Прізвище, ім'я, по-батькові
2	Дата народження
3	Тип перебігу захворювання
4	Рік встановлення діагнозу
5	Чи є у вас потреба в отриманні інформації по харчуванню від лікаря?
6	Яку інформацію по харчуванню ви потребуєте?
7	Чи відповідає надана інформація від лікаря вашим очікуванням? Чи отримала ви всі відповіді на свої питання?
8	Хто ініціював обговорення харчування і його зміни при РС у вашому випадку: лікар чи ви?
9	Які джерела ви використовуєте для уточнення інформації по харчуванню?
10	Чи довіряєте ви отриманій інформації?
11	Чи змінилось ваше харчування після встановлення діагнозу РС? Якщо так, то як?
12	Ваші рекомендації щодо отримання інформації про харчування та ролі дієтичного патерну в лікувальному процесі

ЩО ТАКЕ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ



ЩО ТАКЕ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ?

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що є найпоширенішим нетравматичним захворюванням, яке викликає неврологічні порушення [1,6,9,14].



ЗДОРОВИЙ НЕЙРОН



ПОШКОДЖЕНИЙ НЕЙРОН

ПАТОГЕНЕЗ

Імунна система, головним чином Т-клітини, атакують мієлінову оболонку, яка оточує нервові волокна. Запалення, яке виникає, перешкоджає проведенню імпульсу, тому з'являються неврологічні симптоми. Коли запалення зникає, мієлінова оболонка може відновлюватись, і тоді нервові волокна починають працювати як раніше [6]. Важливо пам'ятати, що резервні можливості до відновлення знижуються з часом. Саме тому важливо дотримуватись порад щодо лікування та способу життя від лікаря.



ЯКА РОЛЬ ХАРЧУВАННЯ ТА ЧОМУ ЦЕ ВАЖЛИВО?

Встановлено, що існує “кишково-мозкова вісь” — двонаправлена система регуляції між мікробіотою кишечника та нервовою системою, у якій вегетативна нервова система впливає на імунний гомеостаз кишечника, а мікробіом кишечника регулює роботу ЦНС шляхом виділення таких речовин, як триптофан і коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), а також впливає на проникність гемато-енцефалічного бар'єру [6].

Цікавий факт: вироблення КЖК — бутирату, пропіонату та ацетату — це завдання мікробіоти. Тому її збалансований склад впливає на концентрації бактерій, що вважаються протизапальними та здатні до синтезу КЖК [9, 12].

Продовження Додатку В. Інформаційний бюлетень для людей із діагнозом РС по харчуванню (продовження)

ЯКА Ж ДІЄТА ПОКАЗАНА ПРИ РС?

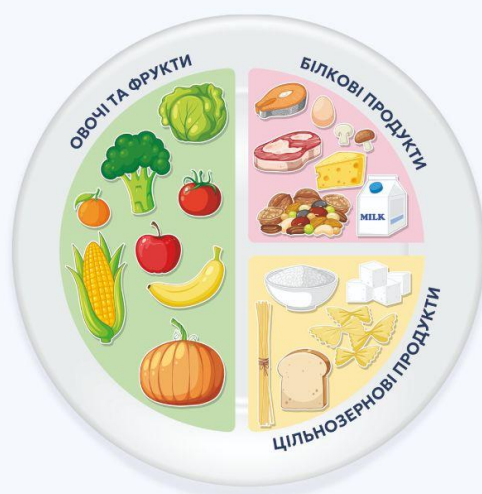
Численні дослідження вказують на те, що немає специфічної дієти для РС. Однак збалансована дієта “здорового харчування” та середземноморська дієта є корисними не лише для загального здоров’я, а й для коригування перебігу захворювання РС. Ряд досліджень підтвердив її позитивний вплив на перебіг та активність РС [2, 11].

Дослідження щодо цього питання проводяться не лише за кордоном. Українські вчені також дослідили зміни, асоційовані з РС, і отримали дані щодо користі вживання клітковини та овочів саме для української популяції, а також встановили зв’язок між зміною мікробіоти кишківника та важкістю перебігу захворювання [9, 10].

ЩО КРАЩЕ МАТИ В РАЦІОНІ?

- ✓ Додавайте різноманітні овочі, фрукти та зелень у раціон кожного дня;
- ✓ Включайте овочі як основу кожного прийому їжі.
- ✓ Обирайте рибу та птицю як джерело білка.
- ✓ Знизьте споживання червоного м’яса а уникайте перероблених (процесованих) м’ясних продуктів (шинки, ковбаси).
- ✓ Вживайте горіхи та бобові.
- ✓ Обирайте цільнозернові продукти (цільнозерновий хліб, макарони з твердих сортів пшениці, вівсянка, бурий рис, кіноа або ячмінь).
- ✓ Додавайте корисні рослинні жири в помірній кількості (оливкова олія, соняшникова, авокадо).

ПРИНЦИПИ ПРИГОТУВАННЯ ТА РОЗПОДІЛУ



- ✓ Готуйте вдома — так легше контролювати якість і склад продуктів, а також можна зменшити споживання ультраперероблених продуктів, доданих цукрів та кухонної солі.
- ✓ Обирайте розмір порцій і співвідношення продуктів відповідно до тарілки здорового харчування.
- ✓ Слідкуйте за калорійністю раціону, не переїдайте, але й не обмежуйте енергетичну цінність екстремально.

Продовження Додатку В. Інформаційний бюлетень для людей із діагнозом РС по харчуванню (продовження)

ЧАСТІ ЗАПИТАННЯ (FAQ)

Чи впливає харчування на симптоми?

Так, встановлено вплив змін мікробіоти кишківника на важкість перебігу захворювання [1,2,3,7,8,9, 12].

Чи можна займатись спортом при РС?

Спорт при РС показаний не тільки з метою покращення стану м'язів та тону, а й для здоров'я мозку [3,9].

Чи впливає куріння на перебіг РС?

Так, уникайте куріння, воно здатне погіршити перебіг РС і асоційоване з ускладненнями [11].

Чи є науково-обґрунтованим вживання вітаміну D при РС?

Так, він важливий для всмоктування кальцію та росту кісток, а також відіграє важливу роль у функціонуванні клітин, нервово-м'язової та імунної систем. Вітамін D виробляється в шкірі під впливом сонячного світла, але цей процес обмежується географічним розташуванням, пігментацією шкіри та порогом року. Харчове джерело вітаміну D — це риба. Запитайте у свого лікаря рекомендовану дозу для прийому [4, 10], враховуючи ваші індивідуальні показники.

Які добавки (саплементи) приймати для антиоксидантного ефекту?

Традиційна середземноморська дієта, яка передбачає часте споживання овочів, цільнозернових продуктів, бобових, фруктів, горіхів, насіння та оливкової олії першого холодного віджиму є дуже багатою на антиоксидантні вітаміни (β-каротин, вітаміни С і Е), природну фолієву кислоту, фітохімічні речовини (флавоноїди) та мінерали, такі як селен [10].



**Продовження Додатку В. Інформаційний бюлетень для людей із
діагнозом РС по харчуванню (продовження)**

НА ЯКИХ МАТЕРІАЛАХ ГРУНТУЮТЬСЯ РЕКОМЕНДАЦІЇ?

1. Cox, L. M., Weiner, H. L., & Ziv, E. (2021). Gut microbiome in progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 89(5), 952–961. doi: 10.1002/ana.26084. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33876477; PMCID: PMC8132291.
2. Guglielmetti, M., Al-Qahtani, W. H., Ferraris, C., Grosso, G., Fiorini, S., Tavazzi, E., Greco, G., La Malfa, A., Bergamaschi, R., & Tagliabue, A. (2023). Adherence to Mediterranean diet is associated with multiple sclerosis severity. *Nutrients*, 15(18), 4009. <https://doi.org/10.3390/nu15184009>
3. Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*, 17, Article 185. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
4. Jagannath, V. A., Filippini, G., Di Pietrantonj, C., Asokan, G. V., Robak, E. W., & Whamond, L. (2018). Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD008422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>
5. Moravejolahkami, A. R., Shahaboddin, M. E., Saedisomeolia, A., Karimi, G., & Hosseinzadeh, M. (2020). Potential of modified Mediterranean diet to improve quality of life and fatigue severity in multiple sclerosis patients: A single-center randomized controlled trial. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 1524–1535. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1810157>
6. Ortiz, G.G.; Pacheco-Moises, F.P.; Macias-Islas, M.A.; Flores-Alvarado, L.J.; Mireles-Ramirez, M.A.; Gonzalez-Renovato, E.D.; Hernandez-Navarro, V.E.; Sanchez-Lopez, A.L.; Alatorre-Jimenez, M.A. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch. Med. Res.* 2014, 45, 687–697.
7. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2024). Потреби пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях: якісне дослідження задоволеності та доступу. *Український неврологічний журнал*, (4), 27–33. <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-27>
8. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025). Accessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in Ukraine: A cross-sectional study. *Medical Science of Ukraine*, 21(1), 37–44. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.05>
9. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025). Exploring the role of gut microbiota in patients with multiple sclerosis in Ukraine: A cross-sectional study. *Manuscript in preparation*.
10. Potapova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025). Nutrition and MS severity: How diet and lifestyle choices shape disease course. *Український неврологічний журнал*, (4), 27–33. <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-27>
11. Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(3), 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>

**Продовження Додатку В. Інформаційний бюлетень для людей із
діагнозом РС по харчуванню (продовження)**

12. H. Tremlett, E. Waubant Gut microbiome and pediatric multiple sclerosis *Multiple Sclerosis*, 24 (1) (2018), pp. 64-68, 10.1177/1352458517737369

13. Wingerchuk, D. M. (2012). Smoking: Effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(1), 13-22. <https://doi.org/10.1177/1756285611425694>

14. Zhang, X., Zhao, Y., Li, H., & Healy, B. (2021). Association between diet quality and disability status in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(6), 945-953. <https://doi.org/10.1177/1352458520958371>

МІСЦЕ ДЛЯ НОТАТОК

Концепція, аналіз літератури, проведення оригінальних досліджень в Україні, створення інформаційного бюлетеня для пацієнтів виконано аспіранткою та асистенткою кафедри неврології НМУ імені О.О.Богомольця, Потаповою Катериною Павлівною в рамках дослідження ЗВ'ЯЗОК ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРЧУВАННЯ ТА СКЛАДУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА З ПЕРЕБІГОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ для здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), виконання якого схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О.Богомольця від 07.11.2018 року, № 115.

Для уточнень та кореспонденції – k.potapova@ntmu.ua

ЧЕКЛИСТ ДЛЯ ЛІКАРІВ

Мета: переконатись, що пацієнт почувається впевнено й зрозуміло щодо наступних кроків у лікуванні чи зміні способу життя

1. Розуміння діагнозу та методів лікування

- ☐ Як ви для себе пояснюєте, що таке розсіяний склероз?
- ☐ Чи є у вас питання щодо хворобо-модифікуючої терапії?

2. Розуміння немедикаментозних методів корекції захворювання

- ☐ Чи є у вас питання щодо оптимального харчування після консультації?
- ☐ Видати додому інформаційний бюлетень для пацієнта.

3. Уточнення розуміння сприйнятої інформації

- ☐ Які саме зміни в дієті ви плануєте запровадити першими?
 - * Пацієнт повинен назвати хоча б одну зміну, яку планує запровадити – це буде свідчити про розуміння плану та кроків;
 - * Важливо, не перевантажувати змінами, які потрібно застосувати за 1 консультацію, краще розділити у випадку потреби поради на декілька консультацій.

4. Інформування про фізичну активність. Пояснення, яка інтенсивність безпечна й реалістична саме для нього/неї

- ☐ Уточнення переваг, які надають фізичні навантаження.
- ☐ Уточнення індивідуального плану пацієнта/-ки. Яку саме фізичну активність ви плануєте додати в своє життя?
 - * Бажано отримати чіткий приклад від пацієнта: "Можу почати з щоденних 15-хвилинних прогулянок".

5. Обговорення впливу куріння та алкоголю на перебіг РС

- ☐ Уточнення зв'язку куріння (всіх видів) із перебігом РС та опитування щодо наявності шкідливих звичок у пацієнта/-ки.

Додаток Г. Чеклист для лікарів (продовження)

6. Психологічна підтримка та поради

- ☐ Що вас найбільше хвилює у зв'язку з діагнозом РС?
* Якщо пацієнт/-ка хвилюється, що пізно прийшов/-ла, використайте фразу: "Дуже добре, що сьогодні ми маємо можливість бути тут і ми на правильному шляху"
- ☐ У разі потреби направте пацієнта до психіатра, психотерапевта чи психолога відділення

7. Подальший зв'язок (один із запропонованих варіантів в залежності від ситуації):

- ☐ Ви б хотіли записатись на наступну консультацію сьогодні, щоб бути впевненим/-ою, що зможете розповісти про свої успіхи наступного візиту?
- ☐ Ви можете записати за номером телефону відділення, коли будете відчувати себе впевненіше щодо свого графіку.
- ☐ У випадку різкого погіршення стану, викликайте швидку допомогу та записуйтесь на прийом. Не ігноруйте тривожні симптоми.

Концепція, аналіз літератури, проведення оригінальних досліджень в Україні, створення інформаційного бюлетеня для пацієнтів виконано аспіранткою та асистенткою кафедри неврології НМУ імені О.О.Богомольця, Потаповою Катериною Павлівною в рамках дослідження ЗВ'ЯЗОК ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРЧУВАННЯ ТА СКЛАДУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА З ПЕРЕБІГОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ для здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), виконання якого схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О.Богомольця від 07.11.2018 року, № 115.

Для уточнень та кореспонденції – k.potapova@ntu.ua

Додаток Г. Акт впровадження в клінічну практику неврологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №4»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня №4»
Г.В. Мостепан

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

впровадження інформаційного бюлетеня для пацієнтів та чеклисту для лікарів як інструментів покращення немедикаментозного ведення пацієнтів із розсіяним склерозом і підвищення комплаєнсу у взаємодії між лікарем і пацієнтом.

2. Ким запропоновано:

Асистентом кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця Потаповою К.П.

3. Джерела інформації:

1. Оцінка задоволеності рекомендаціями по харчуванню серед пацієнтів з розсіяним склерозом в Україні: поперечне дослідження Potarova, K. P., & Sokolova, L. I. (2025). Accessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in Ukraine: a cross-sectional study. Medical Science of Ukraine (MSU), 21(1), 37-44. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.05>

2. Потапова КП, Соколова ЛІ. Потреби пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях: якісне дослідження задоволеності та доступу. Український неврологічний журнал. 2024;4:27 - 33. <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-27>

4. Де і коли було впроваджено:

КНП «КИЇВСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №4», неврологічне відділення, 2024-2025 р.

5. Строки впровадження: з __ грудня __ 2024 р. по лютий 2025 р.

6. Загальна кількість спостережень: 52.

7. Результати використання методу: позитивні (кількість спостережень) - 52; негативні (кількість спостережень) - 0; невизначені (кількість спостережень) - 0.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: покращення якості лікарсько-пацієнтської взаємодії, інформованості пацієнтів щодо впливу дієти та підвищення прихильності до збалансованого харчування.

Завідувачка ☒ неврологічного відділення

Г.М.Літовальцева

«01» 04 2025 року

Додаток Д. Акт впровадження в клінічну практику відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи КНП «Київська міська клінічна лікарня №4»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»
Т.В. Мостепан
«___» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

впровадження інформаційного бюлетеня для пацієнтів та чеклисту для лікарів як інструментів покращення немедикаментозного ведення пацієнтів із розсіяним склерозом і підвищення компласнсу у взаємодії між лікарем і пацієнтом.

2. Ким запропоновано:

Асистентом кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця Потаповою К.П.

3. Джерела інформації:

1. Оцінка задоволеності рекомендаціями по харчуванню серед пацієнтів з розсіяним склерозом в Україні: поперечне дослідження Potapova , K. P., & Sokolova , L. I. (2025). Accessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in ukraine: a cross-sectional study. Medical Science of Ukraine (MSU), 21(1), 37-44. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.05>

2. Потапова КП, Соколова ЛІ. Потреби пацієнтів із розсіяним склерозом у дієтичних рекомендаціях: якісне дослідження задоволеності та доступу. Український неврологічний журнал. 2024;4:27 - 33. <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-27>

4. Де і коли було впроваджено:

КНП «КИЇВСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ № 4», відділення демієлінізуючих захворювань, 2024-2025 р.

5. Строки впровадження: з __ грудня __ 2024 р. по лютий 2025 р.

6. Загальна кількість спостережень: 52.

7. Результати використання методу: позитивні (кількість спостережень) - 52; негативні (кількість спостережень) - 0; невизначені (кількість спостережень) - 0.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: покращення якості лікарсько-пацієнтської взаємодії, інформованості пацієнтів щодо впливу дієти та підвищення прихильності до збалансованого харчування.

Завідувачка відділенням демієлінізуючих захворювань

Т.О.Кобись

« 18 » 04 2025 року



Додаток Е. Акт про впровадження в педагогічний процес кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор НМУ імені
 О.О.Богомольця
 з науково-педагогічної та
 наукової роботи
 професор, д.м.н., полковник
 медичної служби
 Власенко О.М.
 «17» квітня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Зв'язок особливостей харчування та складу мікробіоти кишечника з перебігом розсіяного склерозу

2. Ким запропоновано:

Асистенткою кафедри неврології, аспіранткою Потаповою Катериною Павлівною

Назва дисципліни/курсу:

Неврологія

3. Форма впровадження: використання під час навчального процесу у вигляді навчально-методичних матеріалів для обговорення клінічних кейсів, міждисциплінарних семінарів, практичних занять та самостійної роботи студентів.

4. Мета впровадження:

Поглиблення знань студентів та лікарів-інтернів щодо ролі харчування та мікробіоти в патогенезі розсіяного склерозу, а також розвиток навичок доказового консультування пацієнтів.

5. Заклад, у якому здійснено впровадження:

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра неврології

6. Ефективність впровадження:

Матеріали сприяють інтеграції сучасних наукових даних у навчальний процес, формуванню клінічного мислення та розвитку міждисциплінарного підходу до ведення пацієнтів.

Завідувачка кафедри неврології

проф., д.м.н., Прокопів Марія Мирославівна

«18» квітня 2025 року