

Міністерство освіти і науки України Дніпровський національний
університет імені Олеся Гончара

Міністерство освіти і науки України Дніпровський національний
університет імені Олеся Гончара

Кваліфікаційна наукова
Праця на правах рукопису

Галінська Анастасія Миколаївна

УДК: 612.33:616.329:616.33-008.6:616-092

ДИСЕРТАЦІЯ

Секреторна активність слизової оболонки шлунку та тонус сфінктерних зон
при порушенні функціонального стану гастроезофагеальної зони

091 Біологія

09 Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

А.М. Галінська

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник (консультант) Севериновська Олена Вікторівна, доктор
біологічних наук, професор

Дніпро, 2026

АНОТАЦІЯ

Галінська А.М. Секреторна активність слизової оболонки шлунку та тонус сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони.
-Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 біологія. - Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вивченню секреторної активності слизової оболонки шлунку та тонуусу сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії.

Актуальність дослідження зумовлена тим, що гастроєзофагеальна зона є складною анатомо-функціональною ділянкою, у якій поєднуються секреторні, моторні, бар'єрні та сфінктерні механізми. Порушення цієї зони не можна пояснювати лише змінами кислотності або ізольованою недостатністю нижнього стравохідного сфінктера. Особливої уваги потребують грижі стравохідного отвору діафрагми та ахалазія кардії, оскільки ці патологічні стани мають різну функціональну основу. При грижах переважає недостатність антирефлюксного бар'єра, тоді як при ахалазії кардії провідним є порушення розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та функціональна непрохідність гастроєзофагеального переходу. Водночас обидва стани можуть супроводжуватися подібними секреторними, рефлюксними та слизово-захисними змінами.

Метою дисертаційної роботи було встановити особливості секреторної активності слизової оболонки шлунку та тонуусу сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії з урахуванням підтипів патології і військово-цивільного статусу.

У роботі використано клінічні, біохімічні, манометричні та статистичні методи дослідження. У шлунковому соку визначали об'єм, рН, пепсин, глікопротеїни, жовчні кислоти, кальцій, метаболіти оксиду азоту (NOx), нейрамінову кислоту, фукозу та глікозаміноглікани. У слині оцінювали об'єм, рН, пепсин, глікопротеїни, загальний кальцій, NOx і жовчні кислоти. Манометричне дослідження застосовували для оцінки тонуусу нижнього стравохідного сфінктера, пілородуоденального переходу, перистальтичної та ритмічної активності стравоходу.

У результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії формується комплексний секреторно-сфінктерний дисбаланс. Він охоплює зміни шлункового соку, слини, слизово-глікопротеїнового захисту, рефлюксного компонента та моторно-сфінктерної функції гастроєзофагеальної зони. Показано, що секреторні порушення при цих патологічних станах не зводяться до ізольованої зміни кислотності. Медіанне значення рН шлункового вмісту не мало стабільного диференційного значення, тоді як більш інформативними були збільшення об'єму шлункового соку, зміни пепсину як показника ферментативного компонента шлункового соку, підвищення жовчних кислот і метаболітів оксиду азоту (NOx), а також порушення слизово-захисних компонентів. Це дозволило оцінити не лише кислотний, а й ферментативний, жовчний, NO-залежний і слизово-бар'єрний внесок у формування секреторно-рефлюксного профілю; при цьому антиоксидантна система розглядається як важлива складова захисного потенціалу слизової оболонки шлунка, що потребує подальшого окремого дослідження.

Одним із важливих результатів роботи стало виявлення порушення слизово-глікопротеїнового бар'єра у пацієнтів обох патологічних груп. Воно проявлялося зниженням глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів у шлунковому соку. На цьому тлі підвищення нейрамінової кислоти свідчило про якісну перебудову глікокон'югатного складу слизового бар'єра. Такі зміни вказують на ослаблення захисного потенціалу слизової оболонки, зміщення балансу між факторами агресії

й захисту шлункового середовища та перебудову локальних адаптивних реакцій у відповідь на рефлюкс-асоційовані чинники.

Підвищення жовчних кислот у шлунковому соку та слині підтвердило участь дуоденогастрального або змішаного рефлюксного компонента у формуванні патологічного профілю гастроезофагеальної зони. Серед саліваційних показників найбільш інформативними були об'єм порції слини та жовчні кислоти. Інші показники слини – рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій і NOx – мали меншу самостійну диференційну значущість. Це дозволяє розглядати слину як додаткове неінвазивне середовище для оцінки окремих рефлюкс-асоційованих проявів, але не як заміну аналізу шлункового соку або функціональних методів дослідження.

Манометричний аналіз показав принципову відмінність між грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії. При грижах домінувало зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера, що відповідає неспроможності фізіологічної кардії та недостатності антирефлюксного бар'єра. При ахалазії кардії тиск нижнього стравохідного сфінктера не був зниженим і частіше відповідав збереженому або підвищеному тону, що відображає функціональну непрохідність гастроезофагеального переходу. Отже, одна й та сама анатомо-функціональна зона при цих патологіях реалізує два різні варіанти дисфункції: рефлюксний при грижах та нейром'язовий моторно-дискоординаційний механізм із функціональною обструкцією при ахалазії.

Підгруповий аналіз показав, що аксіальні та параезофагеальні грижі мають переважно подібний секреторно-сфінктерний профіль. Основні відмінності спостерігалися між контрольною групою та пацієнтами з грижами, тоді як між підтипами гриж статистично значущих розбіжностей для більшості показників не встановлено. При ахалазії кардії I–III типів спільними ознаками були збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот і зниження глікопротеїнів. Більш виражені ферментативні та слизово-захисні зміни спостерігалися при II–III типах ахалазії.

Аналіз військовослужбовців і цивільних осіб з урахуванням віку пацієнтів показав, що основний характер секреторно-сфінктерних порушень визначався

насамперед нозологією, а не лише військово-цивільним статусом. Водночас військовий статус і вікові відмінності між підгрупами можуть модифікувати окремі рефлюкс-асоційовані прояви, однак не змінюють базової патофізіологічної моделі. Найбільш чітко це проявилось у військовослужбовців із грижами стравохідного отвору діафрагми, у яких частіше визначалися ознаки лужного рефлюксу за вмістом жовчних кислот у слині.

Наукова новизна роботи полягає в комплексному вивченні секреторної активності слизової оболонки шлунка, біохімічних показників слини та тонуусу сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроезофагеальної зони. Уточнено, що при грижах стравохідного отвору діафрагми провідним механізмом є неспроможність фізіологічної кардії та недостатність антирефлюксного бар'єра, тоді як при ахалазії кардії – моторно-дискоординаційний механізм порушення гастроезофагеального переходу. Водночас обидві патології супроводжуються секреторним дисбалансом, ослабленням слизово-глікопротеїнового захисту та рефлюкс-асоційованими біохімічними змінами.

Практичне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні комплексного підходу до оцінки порушень гастроезофагеальної зони. Поєднане дослідження шлункового соку, слини та манометричних показників дозволяє одночасно оцінити секреторний, рефлюксний, слизово-бар'єрний і моторно-сфінктерний компоненти патології, а також визначити найбільш інформативні біохімічні біомаркери цих порушень. Такий підхід може бути корисним для диференціації патофізіологічних механізмів гриж стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії, а також для уточнення ролі рефлюксного, бар'єрного, адаптивного й моторного компонентів у формуванні клінічного профілю цих захворювань.

Ключові слова: гастроезофагеальна зона; дисфункція; шлунковий сік; слина; секреторна активність шлунка; нижній стравохідний сфінктер; біомаркери; жовчні кислоти; метаболіти оксиду азоту (NOx); слизово-глікопротеїновий бар'єр; активність ферментів; антиоксидантна система; адаптивні реакції; біохімічний аналіз; діагностика.

ABSTRACT

Halinska A.M. Secretary Activity of the Gastric Mucosa and Tone of the Sphincter Zones in Functional Disorders of the Gastroesophageal Junction. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 091 Biology. – Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, 2026.

The dissertation is devoted to the investigation of gastric mucosal secretory activity and sphincter zone tone in patients with hiatal hernia and achalasia of the cardia as disorders of the functional state of the gastroesophageal junction.

The relevance of the study is determined by the fact that the gastroesophageal junction is a complex anatomical and functional region in which secretory, motor, barrier, and sphincter mechanisms are integrated. Disorders of this region cannot be explained solely by changes in acidity or by isolated insufficiency of the lower esophageal sphincter. Hiatal hernia and achalasia of the cardia require particular attention, since these pathological conditions have different functional bases. In hiatal hernia, insufficiency of the antireflux barrier predominates, whereas in achalasia of the cardia, impaired relaxation of the lower esophageal sphincter and functional obstruction of the gastroesophageal junction are the leading mechanisms. At the same time, both conditions may be accompanied by similar secretory, reflux-related, and mucosal-protective changes.

The aim of the dissertation was to establish the characteristics of the secretory activity of the gastric mucosa and the tone of the sphincter zones in disorders of the functional state of the gastroesophageal junction in patients with hiatal hernia and achalasia of the cardia, taking into account pathological subtypes and military–civilian status.

Clinical, biochemical, manometric, and statistical research methods were used in the study. Gastric juice was analyzed for volume, pH, pepsin, glycoproteins, bile acids, calcium, nitric oxide metabolites (NO_x), neuraminic acid, fucose, and

glycosaminoglycans. Saliva was assessed for volume, pH, pepsin, glycoproteins, total calcium, NO_x, and bile acids. Manometric examination was used to evaluate the tone of the lower esophageal sphincter, the pyloroduodenal junction, and the peristaltic and rhythmic activity of the esophagus.

The study established that a complex secretory–sphincter imbalance develops in patients with hiatal hernia and achalasia of the cardia. This imbalance involves changes in gastric juice, saliva, mucosal glycoprotein protection, the reflux component, and the motor-sphincter function of the gastroesophageal junction. It was shown that secretory disorders in these pathological conditions are not limited to isolated changes in acidity. The median pH value of gastric contents did not have stable differential significance, whereas increased gastric juice volume, changes in pepsin as an indicator of the enzymatic component of gastric juice, elevated bile acids and nitric oxide metabolites (NO_x), and disturbances in mucosal-protective components were more informative. This made it possible to assess not only the acidic component but also the enzymatic, biliary, NO-dependent, and mucosal-barrier contributions to the formation of the secretory-reflux profile; at the same time, the antioxidant system is considered an important component of the protective potential of the gastric mucosa and requires further separate investigation.

One of the important findings of the study was the identification of impairment of the mucosal glycoprotein barrier in patients of both pathological groups. This impairment was manifested by decreased levels of glycoproteins, fucose, and glycosaminoglycans in gastric juice. Against this background, increased neuraminic acid indicated qualitative remodeling of the glycoconjugate composition of the mucosal barrier. These changes indicate a weakening of the protective potential of the mucosa, a shift in the balance between aggressive and protective factors in the gastric environment, and remodeling of local adaptive responses to reflux-associated factors.

Elevated bile acid levels in gastric juice and saliva indicated the involvement of a duodenogastric or mixed reflux component of a duodenogastric or mixed reflux component in the formation of the pathological profile of the gastroesophageal junction. Among salivary parameters, saliva portion volume and bile acids were the most

informative. Other salivary indicators – pH, pepsin, glycoproteins, calcium, and NO_x – had lower independent differential significance. This allows saliva to be considered an additional non-invasive medium for assessing certain reflux-associated manifestations, but not as a substitute for gastric juice analysis or functional diagnostic methods.

Manometric analysis revealed a fundamental difference between hiatal hernia and achalasia of the cardia. In hiatal hernia, reduced pressure of the lower esophageal sphincter predominated, corresponding to incompetence of the physiological cardia and insufficiency of the antireflux barrier. In achalasia of the cardia, lower esophageal sphincter pressure was not reduced and more often corresponded to preserved or increased tone, reflecting functional obstruction of the gastroesophageal junction. Thus, under these pathological conditions, the same anatomical and functional region is characterized by two distinct patterns of dysfunction: a reflux-related pattern in hiatal hernia and a neuromuscular motor-discoordination pattern associated with functional obstruction in achalasia.

Subgroup analysis showed that axial and paraesophageal hernias have predominantly similar secretory–sphincter profiles. The main differences were observed between the control group and patients with hernias, whereas statistically significant differences between hernia subtypes were not established for most parameters. In types I–III achalasia of the cardia, common features included increased gastric juice volume, elevated bile acids, and decreased glycoproteins. More pronounced enzymatic and mucosal-protective changes were observed in types II–III achalasia.

Analysis of military personnel and civilians, taking into account patients' age, showed that the main pattern of secretory–sphincter disorders was determined primarily by nosology rather than solely by military–civilian status. At the same time, military status and age-related differences between subgroups may modify certain reflux-associated manifestations, although they do not change the basic pathophysiological model. This was most clearly observed in military personnel with hiatal hernia, in whom signs of alkaline reflux, based on bile acid content in saliva, were detected more frequently.

The scientific novelty of the work lies in the comprehensive investigation of the secretory activity of the gastric mucosa, biochemical parameters of saliva, and the tone of the sphincter zones in disorders of the functional state of the gastroesophageal junction. It was clarified that hiatal hernia is primarily characterized by incompetence of the physiological cardia and insufficiency of the antireflux barrier, whereas achalasia cardia is characterized by a motor-discoordination mechanism involving dysfunction of the gastroesophageal junction. At the same time, both pathologies are accompanied by secretory imbalance, weakening of mucosal glycoprotein protection, and reflux-associated biochemical changes.

The practical significance of the obtained results lies in the substantiation of a comprehensive approach to the assessment of disorders of the gastroesophageal junction. Combined examination of gastric juice, saliva, and manometric parameters makes it possible to evaluate simultaneously the secretory, reflux-related, mucosal-barrier, and motor-sphincter components of pathology, as well as to identify the most informative biochemical biomarkers of these disorders. This approach may be useful for differentiating the pathophysiological mechanisms of hiatal hernia and achalasia of the cardia, as well as for clarifying the role of reflux-related, barrier, adaptive, and motor components in the formation of the clinical profile of these diseases.

Keywords: gastroesophageal junction; dysfunction; gastric juice; saliva; gastric secretory activity; lower esophageal sphincter; biomarkers; bile acids; nitric oxide metabolites (NOx); mucosal glycoprotein barrier; enzyme activity; antioxidant system; adaptive reactions; biochemical analysis; diagnostics.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Статті у фахових виданнях з біологічних наук

1. Babii O. M., Prolom N. V., Shevchenko B. F., **Halinska A. M.**, Poliak N. V., & Pakholka O. V. (2022). Diagnosis and correction of complications of insufficiency of anti-reflux function of the physiological cardia in hiatal hernias. World of Medicine

and Biology, 18(82), 20–25. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-20-25>.

(Фахове видання України, категорія А; Web of Science, Q4) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі й аналізі клінічного матеріалу, опрацювання літературних джерел, участь у підготовці та оформленні матеріалів статті).*

2. **Halinska A. M., Severynovska O. V., & Halinskyi O. O.** (2025). Peristalsis and regulation of gastrointestinal motility: From mechanisms to pathophysiology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(2), e25065. <https://doi.org/10.15421/0225065>. **(Фахове видання України, категорія А; Scopus Q4; Web of Science)** *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – розроблення концепції огляду, пошук, аналіз і систематизація літературних джерел, аналіз даних, підготовка рукопису; Севериновська О. В. – редагування рукопису та перевірка фактичної точності; Галінський О. О. – оформлення матеріалів, візуалізація результатів і таблиць, комунікація з рецензентами).*

3. **Галінська А. М., & Севериновська О. В.** (2026). Зміни складу шлункового соку при ахалазії кардії і грижі стравохідного отвору діафрагми. *Медична та клінічна хімія*, 1, 5–11. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2026.i1.15932>. **(Фахове видання України, категорія Б)** *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у розробленні концепції та дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, виконання біохімічних досліджень і лабораторного аналізу, статистичне оброблення даних, підготовка первісного варіанта рукопису; Севериновська О. В. – участь у розробленні концепції та дизайну дослідження, критичний перегляд рукопису та затвердження фінальної версії).*

4. **Halinska A. M., & Severynovska O. V.** (2026). Salivary bile acids as potential noninvasive molecular indicators of duodenogastroesophageal reflux exposure. *Biotechnologia Acta*, 19(2), 25–32. <https://doi.org/10.15407/biotech19.02.025>. **(Фахове видання України, категорія Б)** *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання експериментальної частини дослідження, статистичний аналіз*

отриманих даних, підготовка рукопису; Севериновська О. В. – розроблення концепції дослідження, редагування рукопису).

5. **Halinska, A. M., Klenina, I. A., & Halinskyi, O. O.** (2026). Biochemical composition of gastric contents in the discoordination of motor activity of the proximal gastrointestinal tract. *Fiziolohichniy Zhurnal*, 72(3), 50–58. <https://doi.org/10.15407/fz72.03.050> (**Фахове видання України, категорія А; Scopus Q4**) (особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – написання статті, проведення біохімічних досліджень, первинна статистична обробка отриманих даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка матеріалів до публікації; Кленіна І. А. – наукове редагування рукопису, методичний супровід біохімічної частини дослідження та перевірка коректності інтерпретації результатів; Галінський О. О. – проведення манометричних досліджень, участь у зборі клінічного матеріалу, редагування статті та технічне оформлення матеріалів).

6. **Halinska, A., Severynovska, O., & Halinskyi, O.** (2026). Features of esophageal motility and the esophagogastric junction in achalasia and hiatal hernia: A comparative study. *Studia Biologica*, 20(2), 111–124. <https://doi.org/10.30970/sbi.2002.882> (**Фахове видання України, категорія А; Scopus Q4**) (особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – розроблення концепції дослідження, участь у формуванні дизайну роботи, валідація даних, формальний аналіз, проведення дослідження та формуванні ресурсної бази, підготовка первинного тексту рукопису, редагування та доопрацювання статті, візуалізація результатів, участь в адмініструванні проєкту; Севериновська О. В. – участь у розробленні концепції дослідження, валідація результатів, наукове керівництво, участь в адмініструванні проєкту; Галінський О. О. – участь у розробленні методології, проведення манометричних досліджень, технічне забезпечення збору даних, участь у проведенні дослідження, формуванні ресурсної бази).

Статті у фахових виданнях з медичних наук

7. Бабій, О., Галінська, А., Пролом, Н., & Галінський, О. (2025). Біохімічний склад рефлюксату в слині та шлунковому соку у хворих з

неспроможністю фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми в умовах воєнного стану. Гастроентерологія - Gastroenterologia, 59(1), 1–7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.655> (**Scopus Q4**) (особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – написання та оформлення статті, виконання біохімічних досліджень та їх аналіз, первинна статистична обробка даних; Бабій О. М. – дизайн дослідження, написання та редагування статті; Пролом Н. В. – ендоскопічний забір матеріалу; Галінський О. О. – статистична обробка даних, редагування статті).

8. Babii O. M., Shevchenko B. F., Prolom N. V., **Halinska A. M.**, & Halinskyi O. O. (2025). Impaired esophagogastric motor function as a predictor for development of hiatal hernia in military personnel. Gastroenterology, 59(2), 85–89. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.671>. (**Scopus Q4**) (особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – написання та оформлення статті, аналіз результатів дослідження, первинна статистична обробка даних; Бабій О. М. – дизайн дослідження, аналіз результатів, суттєве редагування статті; Шевченко Б. Ф. – редагування статті; Пролом Н. В. – ендоскопічний супровід балону; Галінський О. О. – проведення манометричних досліджень, статистична обробка даних).

9. **Галінська А. М.**, & Галінський О. О. (2026). Тонус верхніх відділів травного тракту і біомаркери слини й шлункового соку при грижі стравохідного отвору діафрагми: крос-секційне порівняння військової та цивільної когорт. Сучасна гастроентерологія, 143(1), 44–51. <https://doi.org/10.30978/MG-2026-1-44>. (**Scopus Q4**) (особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – написання та оформлення статті, проведення й аналіз біохімічних досліджень, первинна статистична обробка даних; Галінський О. О. – проведення манометричних досліджень, статистична обробка даних).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. **Halinska A. M.**, Prolom, N. V., & Halinskyi, O. O. (2022). The factors of aggression and protection of the mucous membrane of the stomach in patients with hiatal hernia. [Conference abstract, XIV Ukrainian Gastroenterology Week]. Gastroenterology,

56(3), 190. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі клінічного матеріалу, виконання біохімічних досліджень, аналіз отриманих даних, підготовка та оформлення тез)*.

11. Halinskyi O. O., Prolom N. V., & **Halinska A. M.** (2022). The tone of anatomical narrowings of the esophagogastroduodenal zone in patients with hiatal hernia. [Conference abstract, XIV Ukrainian Gastroenterology Week]. *Gastroenterology*, 56(3), 190–191. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі та аналізі клінічного матеріалу, інтерпретації результатів дослідження, підготовці та оформленні тез)*.

12. Prolom N. V., Halinskyi O. O., & **Halinska A. M.** (2022). Biochemical indicators of gastric juice in patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis. [Conference abstract, XIV Ukrainian Gastroenterology Week]. *Gastroenterology*, 56(3), 191–192. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у виконанні біохімічних досліджень шлункового соку, аналізі отриманих результатів, підготовці та оформленні тез)*.

13. Пролом Н. В.; Галінський О. О.; Бабій О. М.; Шевченко Б. Ф., & **Галінська А.М.** (2022). Тонус анатомічних звужень езофагогастродуоденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми. [Тези конференції, X наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»]. *Гастроентерологія*, 56(2), 128–129. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження, підготовці та оформленні тез)*.

14. Шевченко Б. Ф., **Галінська А.М.**, Пролом Н. В.; Бабій О. М.; Галінський О. О.; & Кленіна І. А. (2022). Біохімічні показники шлункового соку у пацієнтів зі стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу. [Тези конференції, X наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні

технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»]. Гастроентерологія, 56(2), 135–136. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень шлункового соку, участь в аналізі та узагальненні результатів, підготовці й оформленні тез)*.

15. Шевченко Б. Ф., **Галінська А.М.**, Пролом Н. В.; Бабій О. М.; & Галінський О. О. (2022). Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми. [Тези конференції, X наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»]. Гастроентерологія, 56(2), 135. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень, аналіз показників шлункового соку, участь у підготовці та оформленні тез)*.

16. **Галінська А.**, Пролом Н.; Галінський О.; & Севериновська О. (2022). Стан секретії та тонус сфінктерів шлунка у пацієнтів з ахалазією кардії. У Г. О. Ушакова (Ред.), Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: Матеріали VI Міжнародної наукової конференції, 6–7 жовтня 2022 р., м. Дніпро, Україна (с. 133–135). Ліра. URL: <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/uploads/2022/10/Abstract-book-Dnipro-2022.pdf> . (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі клінічного матеріалу, виконання біохімічних досліджень, аналіз секреторних показників, підготовка та оформлення тез)*.

17. Галінський О., **Галінська А.**, Пролом Н.; & Севериновська О. (2022). Вплив гриж стравохідного отвору діафрагми на співвідношення тону анатомічних звужень езофагогастродуоденальної зони. У Г. О. Ушакова (Ред.), Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: Матеріали VI Міжнародної наукової конференції, 6–7 жовтня 2022 р., м. Дніпро, Україна (с. 135–137). Ліра. URL: <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/uploads/2022/10/Abstract-book-Dnipro-2022.pdf> . (Форма участі: офлайн)

(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь в аналізі клінічних даних, інтерпретації результатів дослідження, підготовці та оформленні тез).

18. **Halinska A. M.,** Halinskyi O. O., & Prolom N. V. (2023). Biochemical indicators of gastric juice in hiatal hernia. [Conference abstract, XI Scientific Session of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine “Latest technologies in theoretical and clinical gastroenterology”]. *Gastroenterology*, 57(2), 90. URL: https://www.researchgate.net/publication/405372672_Biochemical_indicators_of_gastric_juice_in_hiatal_hernia. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень шлункового соку, аналіз отриманих результатів, підготовка та оформлення тез).*

19. Галінський О.О.; **Галінська А.М.,** & Пролом Н.В.(2023). Співвідношення тонузу анатомічних звужень шлунка в пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії. [Тези конференції, XI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»]. *Гастроентерологія*, 57(2),95–96. https://www.researchgate.net/publication/405388657_Spivvidnosenna_tonusu_anatomichnih_zvuzen_slunka_v_pacientiv_iz_grizami_stravohidnogo_otvoru_diafragmi_ta_ahalazieu_kardii. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі та аналізі клінічного матеріалу, інтерпретації результатів, підготовці й оформленні тез).*

20. **Halinska A. M.,** & Severynovska O. V. (2024). Biochemical indicators of gastric juice in incompetence of the physiological gastric cardia. [Conference abstract, Conference of Young Scientists “Actual Problems of Biochemistry and Biotechnology – 2024”]. *Biotechnologia Acta*, 17(2), 44–45. <https://doi.org/10.15407/biotech17.02.044>. (Форма участі: онлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень, статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка та оформлення тез; Севериновська О. В. – наукове консультування, редагування матеріалів).*

21. **Halinska A. M.,** Halinskyi O. O., Prolom N. V., & Babii O. M. (2024). Biochemical parameters of gastric juice in esophageal achalasia. [Conference abstract,

XII Scientific Session of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine “Latest technologies in theoretical and clinical gastroenterology”]. *Gastroenterology*, 58(2), 171. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень шлункового соку, аналіз отриманих результатів, підготовка та оформлення тез)*.

22. Halinskyi O. O., **Halinska A. M.**, Prolom N. V., & Babii O. M. (2024). Manometric assessment of the esophagogastroduodenal zone in esophageal achalasia. [Conference abstract, XII Scientific Session of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine “Latest technologies in theoretical and clinical gastroenterology”]. *Gastroenterology*, 58(2), 171–172. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>. (Форма участі: офлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів манометричного дослідження, підготовці та оформленні тез)*.

23. **Галінська А.М.**, Галінський О. О.; & Пролом Н. В. (2024). Біохімічні особливості шлункового соку та слини у пацієнтів з ахалазією стравоходу: порушення моторно-секреторної функції травного тракту у військових і невійськових групах. [Тези конференції, Міжнародна конференція з нейронаук і наукові читання]. *Фізіологічний журнал*. 70(5S), 16–17. <https://doi.org/10.15407/fz70.05S.001>. (Форма участі: онлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень шлункового соку та слини, аналіз і статистична обробка отриманих даних, підготовка та оформлення тез)*.

24. **Галінська А.М.**, Бабій О. М.; Галінський О. О.; Шевченко Б. Ф.; Пролом Н. В.; & Севериновська О. В. (2024). Оцінка біохімічних показників шлункового соку при непрохідності фізіологічної кардії. У Сучасні проблеми біології, екології та хімії: Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції (с. 56–57). Поліграфічний центр «CopyArt». URL: <https://dSPACE.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20893/1/%D1%8154-55.pdf>. (Форма участі: онлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання*

біохімічних досліджень шлункового соку, аналіз отриманих результатів, підготовка та оформлення тез).

25. Галінський О. О., **Галінська А.М.**, Бабій О. М.; Шевченко Б. Ф.; & Пролом Н. В. (2024). Манометрична оцінка моторно-кінетичної функції езофагогастродуоденальної зони при непрохідності фізіологічної кардії. У Сучасні проблеми біології, екології та хімії: Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції (с. 58–60). Поліграфічний центр «СоруArt».58–60. URL: <https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20893/1/%D1%8154-55.pdf> (Форма участі: онлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – участь у зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження, підготовці та оформленні тез).*

26. **Halinska A. M.**, Severynovska O. V., & Halinskyi O. O. (2025). Metabolic characteristics of gastric contents under conditions of neuromuscular dysfunction of the esophagogastric junction. [Conference abstract, Conference of Young Scientists “Actual Problems of Biochemistry and Biotechnology – 2025”]. *Biotechnologia Acta*, 18(2), 35–37. <https://doi.org/10.15407/biotech18.02.035>. (Форма участі: онлайн) *(особистий внесок здобувача: Галінська А. М. – виконання біохімічних досліджень, аналіз метаболічних характеристик шлункового вмісту, статистична обробка отриманих даних, підготовка та оформлення тез; Севериновська О. В. – наукове консультування та редагування матеріалів; Галінський О. О. – участь в аналізі клінічних даних та оформленні матеріалів).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СЕКРЕТОРНО-МОТОРНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ	32
1.1. Гастроєзофагеальна зона як єдиний секреторно-моторний і бар'єрний комплекс.....	32
1.2. Секреторна активність слизової оболонки шлунка та механізми її регуляції.....	35
1.3. Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка при рефлюксних порушеннях	41
1.4. Тонус сфінктерних зон і моторика верхніх відділів травного тракту	47
1.5. Порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони та їх клініко-фізіологічне значення.....	51
1.6. Методи оцінки секреторно-моторного стану гастроєзофагеальної зони.....	57
Висновки до розділу 1	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	63
2.1 Дизайн дослідження	64
2.2. Рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки	66
2.3. Езофагогастродуоденоскопія та забір шлункового соку	66
2.4. Забір слини	67
2.5 Біохімічні методи.....	68
2.5.1 Визначення рН слини та шлункового соку	68
2.5.2 Визначення концентрації пепсину	68
2.5.3 Визначення концентрації глікопротеїнів.....	70
2.5.4 Визначення концентрації жовчних кислот.....	71
2.5.6 Визначення концентрації сіалових кислот.....	72
2.5.7 Визначення концентрації фукози.....	73
2.5.8 Визначення концентрації гексозамінів	74
2.5.9 Визначення концентрації кальцію	75
2.5.10 Визначення метаболітів оксиду азоту.....	76
2.6 Манометричні методи	77
2.8 Статистичні методи	79
2.8.1. Розрахунок референтного інтервалу	79
2.8.2. Статистичний аналіз	79
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СЕКРЕТОРНО-СФІНКТЕРНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГРИЖАХ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ ТА АХАЛАЗІЇ КАРДІЇ.....	82
3.1. Формування груп дослідження та загальна логіка аналізу	82
3.2. Показники шлункового соку у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії.....	87

3.3. Біохімічні показники слини у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії.....	94
3.4. Манометричні показники у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії	101
3.5. Особливості секреторно-сфінктерних змін при аксіальних і параезофагеальних грижах.....	110
3.6. Особливості секреторно-сфінктерних змін при ахалазії кардії I–III типів.....	119
3.7. Особливості секреторної активності та тонуусу сфінктерних зон у військовослужбовців і цивільних осіб.....	128
Висновки до розділу 3.....	139
РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	145
4.1. Загальна характеристика секреторно-сфінктерного дисбалансу	146
4.2. Порушення слизово-глікопротеїнового захисту як спільна ознака ГСОД та ахалазії кардії	147
4.3. Жовчні кислоти та NOx як маркери агресивності шлункового середовища.....	148
4.4. Манометричні відмінності як основа розмежування ГСОД та ахалазії кардії.....	150
4.5. Значення слини як додаткового неінвазивного середовища.....	152
4.6. Підгрупові закономірності при різних типах гриж та ахалазії кардії	153
4.7. Військово-цивільний статус як модифікуючий, але не провідний чинник	155
4.8. Узагальнена патофізіологічна модель	156
4.9. Методологічні обмеження та перспективи подальших досліджень.....	160
Висновки до розділу 4.....	161
ВИСНОВКИ.....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	166
ДОДАТОК А.....	195
ДОДАТОК Б	196
ДОДАТОК В.....	199
ДОДАТОК Г	201
ДОДАТОК Д.....	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АК – ахалазія кардії
АК-1 – ахалазія кардії I типу
АК-2 – ахалазія кардії II типу
АК-3 – ахалазія кардії III типу
АК-В – військовослужбовці з ахалазією кардії
АК-Ц – цивільні пацієнти з ахалазією кардії
ГЕЗ – гастрозофагеальна зона
ГЕРХ – гастрозофагеальна рефлюксна хвороба
ГСОД – грижа стравохідного отвору діафрагми
ГСОД-А – аксіальна грижа стравохідного отвору діафрагми
ГСОД-П – параезофагеальна грижа стравохідного отвору діафрагми
ГСОД-В – військовослужбовці з грижами стравохідного отвору діафрагми
ГСОД-Ц – цивільні пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми
ДГР – дуоденогастральний рефлюкс
ДГЕР – дуоденогастрозофагеальний рефлюкс
ДПК – дванадцятипала кишка
ЕГДЗ – езофагогастродуоденальна зона
НСС – нижній стравохідний сфінктер
ПХ – перистальтична хвиля
РС – ритмічні скорочення
СОШ – слизова оболонка шлунка
ФК – фізіологічна кардія
ЦО – цивільні особи
ВС – військовослужбовці
Ca²⁺ – загальний кальцій
EGJ – esophagogastric junction; езофагогастральне з'єднання
FLIP – functional lumen imaging probe; метод функціональної оцінки просвіту та розтяжності езофагогастрального переходу
НСІ – соляна кислота

HCO_3^- – бікарбонат

LES – lower esophageal sphincter; нижній стравохідний сфінктер

NO – оксид азоту

NO_x – сумарні стабільні метаболіти оксиду азоту, переважно нітриту й нітрати

TLESR – transient lower esophageal sphincter relaxation; транзиторна релаксація нижнього стравохідного сфінктера

VIP – vasoactive intestinal peptide; вазоактивний інтестинальний пептид

Me – медіана

Q1 – перший квантиль

Q3 – третій квантиль

SD – стандартне відхилення

n – кількість спостережень

p – рівень статистичної значущості

χ^2 – критерій хі-квадрат

H – критерій Краскела–Волліса

F – критерій Фішера / F-критерій дисперсійного аналізу

ϵ^2 – епсилон-квадрат, показник розміру ефекту для непараметричного аналізу

ω^2 – омега-квадрат, показник розміру ефекту для дисперсійного аналізу

ANOVA – analysis of variance; дисперсійний аналіз

Welch ANOVA – дисперсійний аналіз Велча

Dunn test – апостеріорний тест Данна

Games–Howell test – апостеріорний тест Games–Howell

Tukey HSD – апостеріорний тест Тьюкі

Kruskal–Wallis test – критерій Краскела–Волліса

Cramer's V – V-критерій Крамера, показник сили зв'язку для категоріальних змінних

ВСТУП

Актуальність роботи. Порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони є важливою медико-фізіологічною проблемою, оскільки ця ділянка забезпечує взаємодію секреторних, моторних, бар'єрних і сфінктерних механізмів верхніх відділів травного тракту. Особливе значення мають стани, при яких змінюється функція езофагогастрального переходу, зокрема грижі стравохідного отвору діафрагми та ахалазія кардії.

Грижі стравохідного отвору діафрагми асоціюються з порушенням анатомо-функціональної цілісності фізіологічної кардії, зниженням компетентності антирефлюксного бар'єра та формуванням умов для ретроградного переміщення шлункового або змішаного шлунково-дуоденального вмісту. Натомість ахалазія кардії характеризується іншим механізмом порушення – функціональною непрохідністю езофагогастрального переходу, порушенням релаксації нижнього стравохідного сфінктера та розладом перистальтичної організації стравоходу.

Попри різну моторно-сфінктерну природу цих патологій, вони можуть супроводжуватися подібними секреторними й біохімічними змінами шлункового вмісту. Тому актуальним є комплексне вивчення не лише кислотності, а й об'єму шлункового соку, пепсину, жовчних кислот, NOx, глікопротеїнів, фукози, нейрамінової кислоти, глікозаміногліканів, а також манометричних показників сфінктерних зон. Додаткового значення набуває аналіз слини як допоміжного неінвазивного середовища, здатного частково відображати окремі рефлюкс-асоційовані зміни, насамперед за вмістом жовчних кислот.

Окремої уваги потребує вивчення цих порушень у військовослужбовців, оскільки військовий статус може бути пов'язаний із фізичним навантаженням, нерегулярним харчуванням, психоемоційним стресом, змінами режиму сну та іншими чинниками, які потенційно модифікують перебіг гастроєзофагеальних порушень. Водночас військовий статус не слід розглядати як самостійний головний патогенетичний чинник без урахування нозології, віку, типу патології та функціонального стану езофагогастрального переходу.

Актуальність роботи посилюється необхідністю порівняння не лише основних нозологічних груп, але й клінічно важливих підгруп: аксіальних і параезофагеальних гриж, ахалазії I–III типів, а також військовослужбовців і цивільних. Військовий статус, умови воєнного часу, психоемоційне навантаження, зміни харчової поведінки, метаболічні та адаптаційні порушення можуть модифікувати перебіг гастроєзофагеальної патології. Тому комплексне вивчення секреторної активності слизової оболонки шлунку та тонусу сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони є науково й практично значущим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася у Державній установі «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» в межах договору № 2-23 про наукове співробітництво між Дніпровським національним університетом імені Олеся Гончара та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за темами: «Вивчити особливості ускладненого перебігу кил стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу та удосконалити методи їх хірургічної корекції з застосуванням ендолапароскопічних технологій» (№ держреєстрації 0119U102471, 2020–2022 рр.) та «Вивчити анатомо-топографічні і функціональні порушення кардії з урахуванням факторів, пов'язаних з наслідками воєнних дій, удосконалити методи їх діагностики і способи ендолапароскопічної корекції при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії стравоходу» (№ держреєстрації 0123U100351, 2023–2024 рр.).

Здобувачка є співвиконавицею фрагмента зазначених науково-дослідних робіт, присвяченого вивченню секреторної активності слизової оболонки шлунку, біохімічного складу шлункового соку та слини, а також тонусу сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією стравоходу (ДОДАТОК А).

У межах зазначених НДР дисертаційне дослідження спрямоване на уточнення секреторно-сфінктерних механізмів гастроезофагеальної дисфункції, визначення ролі неспроможності фізіологічної кардії, рефлюкс-асоційованих біохімічних змін та манометричних порушень у формуванні патологічного профілю при грижах стравохідного отвору діафрагми й ахалазії стравоходу. Особливу увагу приділено порівняльному аналізу військовослужбовців і цивільних осіб з урахуванням чинників, пов'язаних із наслідками воєнних дій.

Мета дослідження: встановити особливості секреторної активності слизової оболонки шлунка та тонуусу сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроезофагеальної зони у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії з урахуванням підтипів патології і військово-цивільного статусу.

Для досягнення мети необхідно було розв'язати такі **завдання:**

1. Оцінити секреторну активність слизової оболонки шлунка за показниками шлункового соку у контрольній групі, у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та у пацієнтів з ахалазією кардії.
2. Визначити стан слизово-глікопротеїнового бар'єра та рефлюкс-асоційованих компонентів шлункового соку за вмістом глікопротеїнів, фукози, глікозаміногліканів, нейрамінової кислоти, жовчних кислот, NOx і пепсину.
3. Охарактеризувати біохімічні зміни слини як додаткового неінвазивного середовища, що може частково відображати окремі рефлюкс-асоційовані прояви порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони, насамперед за вмістом жовчних кислот.
4. Проаналізувати тонус сфінктерних зон і моторну активність верхніх відділів травного тракту за манометричними показниками нижнього стравохідного сфінктера, пілородуоденального переходу, перистальтичної та ритмічної активності.
5. Встановити секреторно-сфінктерні особливості при аксіальних і параезофагеальних грижах стравохідного отвору діафрагми та оцінити, чи визначає

анатомічний підтип грижі вираженість секреторно-рефлюксного і моторно-сфінктерного дисбалансу.

6. Визначити особливості секреторних і манометричних змін при ахалазії кардії I–III типів та оцінити їх зв'язок із моторно-обструктивним характером порушення езофагогастрального переходу.

7. Оцінити клініко-фізіологічне значення підгрупового аналізу військовослужбовців і цивільних осіб при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії, розглядаючи військовий статус як потенційний модифікуючий чинник, а не як самостійну патофізіологічну модель.

Гіпотеза дослідження полягає в тому, що порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони супроводжується не ізольованими змінами кислотності шлункового вмісту, а комплексним секреторно-сфінктерним дисбалансом, який включає зміну секреторної активності слизової оболонки шлунку, порушення слизово-глікопротеїнового захисного бар'єра, накопичення рефлюкс-асоційованих компонентів та зміну тонуусу сфінктерних зон, а також перебудову локальних захисних і адаптивних реакцій слизової оболонки.

Передбачається, що окремі біохімічні показники шлункового соку та слини можуть виступати біомаркерами секреторно-рефлюксного дисбалансу. Зокрема, жовчні кислоти, пепсин, метаболіти оксиду азоту, глікопротеїни, фукоза, нейрамінова кислота та глікозаміноглікани можуть відображати співвідношення між агресивними компонентами шлункового вмісту, станом слизово-глікопротеїнового бар'єра та локальними адаптивними реакціями слизової оболонки шлунка.

Також висунуто припущення, що біохімічні показники слини можуть частково відображати рефлюкс-асоційовані зміни, однак мають допоміжне значення порівняно з показниками шлункового соку та манометрії. Військовий статус, вік і пов'язані з ними професійні, психоемоційні та метаболічні чинники можуть модифікувати окремі компоненти секреторно-рефлюксного профілю, але основний характер порушень визначається нозологією – грижами стравохідного отвору діафрагми або ахалазією.

Об'єкт дослідження: порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони.

Предмет дослідження: секреторна активність слизової оболонки шлунку, біохімічні показники слини та тонус сфінктерних зон у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми й ахалазією з урахуванням підтипів патології та військово-цивільного статусу.

Методи дослідження. У роботі використано клінічні, біохімічні, манометричні та статистичні методи дослідження.

Клінічні методи застосовували для формування груп спостереження, визначення нозологічної належності пацієнтів, виділення підтипів гриж стравохідного отвору діафрагми, типів ахалазії кардії та підгруп військовослужбовців і цивільних осіб.

Біохімічні методи використовували для дослідження шлункового соку та слини. У шлунковому соку визначали об'єм, рН, пепсин, глікопротеїни, жовчні кислоти, Ca^{2+} , NO_x , нейрамінову кислоту, фукозу та глікозаміноглікани. У слині оцінювали об'єм, рН, пепсин, глікопротеїни, загальний кальцій, NO_x та жовчні кислоти.

Манометричні методи застосовували для оцінки тонуусу сфінктерних зон і моторної активності верхніх відділів травного тракту. Визначали тиск при проходженні через нижній стравохідний сфінктер, тиск при проходженні через пілородуоденальний перехід, амплітуду й період перистальтичної хвилі, амплітуду та період ритмічних скорочень.

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням методів описової статистики, міжгрупового порівняння, post-hoc аналізу та оцінки розміру ефекту. Для інтерпретації результатів враховували як кількісні, так і категоріальні зміни показників, однак категоріальні дані розглядали як доповнення до кількісного аналізу, а не як його заміну.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше в Україні в межах комплексного порівняльного підходу охарактеризовано секреторну активність слизової оболонки шлунку, біохімічні показники слини та тонус сфінктерних зон у

пацієнтів із захворюваннями гастроєзофагеальної зони – грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії – з урахуванням підтипів патології, військово-цивільного статусу та віку пацієнтів.

Уперше для досліджуваної вибірки показано, що при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії формуються спільні секреторні зміни шлункового вмісту: збільшення об'єму шлункового соку, зміни пепсину як показника ферментативного компонента, підвищення жовчних кислот, зміни метаболітів оксиду азоту (NOx) та порушення слизово-глікопротеїнового бар'єра.

Уточнено, що жовчні кислоти, пепсин, метаболіти оксиду азоту, глікопротеїни, фукоза, нейрамінова кислота та глікозаміноглікани можуть розглядатися як біохімічні біомаркери секреторно-рефлюксного і слизово-бар'єрного дисбалансу при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони.

Удосконалено уявлення про роль жовчних кислот, NOx, глікопротеїнів, фукози, нейрамінової кислоти та глікозаміногліканів у формуванні секреторно-бар'єрного дисбалансу. Показано, що ці зміни відображають не лише порушення балансу між факторами агресії й захисту, а й перебудову локальних адаптивних реакцій слизової оболонки шлунка у відповідь на рефлюкс-асоційовані чинники.

Уточнено, що активність ферментів у межах дослідження доцільно інтерпретувати через зміни пепсину як показника ферментативного компонента шлункового соку. Це дозволило розглядати секреторний профіль не лише з позицій кислотності, а й з урахуванням ферментативного, жовчного, NO-залежного та слизово-бар'єрного компонентів.

Уточнено, що при грижах стравохідного отвору діафрагми провідним моторно-сфінктерним механізмом є зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера, яке відображає неспроможність фізіологічної кардії та недостатність антирефлюксного бар'єра.

Показано, що при ахалазії кардії секреторні зміни формуються на тлі іншого моторного механізму – порушення релаксації, прохідності та координації

езофагогастрального переходу, тобто функціональної непрохідності, а не неспроможності фізіологічної кардії.

Уперше в межах досліджуваної вибірки охарактеризовано окремі особливості секреторно-рефлюксного профілю військовослужбовців і цивільних осіб із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії. Встановлено, що військовий статус і вік можуть модифікувати окремі прояви захворювання, зокрема рівень жовчних кислот у слині при грижах, однак основний характер секреторно-сфінктерних порушень визначається нозологією.

Удосконалено підхід до комплексної оцінки гастроезофагеальної дисфункції шляхом поєднаного аналізу шлункового соку, слини та манометричних показників, що дозволяє одночасно оцінити секреторний, рефлюксний, слизово-бар'єрний і моторно-сфінктерний компоненти патологічного процесу.

Набула подальшого розвитку концепція секреторно-сфінктерного дисбалансу гастроезофагеальної зони, яка передбачає взаємодію секреторних, рефлюксних, слизово-бар'єрних, адаптивних і моторно-сфінктерних компонентів у формуванні клінічного профілю захворювання. Антиоксидантна система в цьому контексті розглядається як важлива складова захисного потенціалу слизової оболонки шлунка та перспективний напрям подальшого окремого дослідження.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати можуть бути використані для комплексної лабораторно-функціональної характеристики пацієнтів із порушенням функціонального стану гастроезофагеальної зони. Поєднання біохімічного аналізу шлункового соку, слини та манометричного дослідження дозволяє одночасно оцінити секреторний, рефлюксний, слизово-бар'єрний і моторно-сфінктерний компоненти патології.

Встановлені зміни шлункового соку – збільшення його об'єму, підвищення жовчних кислот і NOx, зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів – можуть розглядатися як додаткові лабораторно-функціональні показники секреторно-рефлюксного дисбалансу при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії.

Манометричні показники, насамперед тиск нижнього стравохідного сфінктера, мають практичне значення для диференціації провідних механізмів порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони. При грижах вони дозволяють охарактеризувати неспроможність фізіологічної кардії та недостатність антирефлюксного бар'єра, а при ахалазії кардії – моторно-дискоординаційний механізм порушення езофагогастрального переходу.

Біохімічні показники слини, насамперед жовчні кислоти, можуть бути використані як допоміжні неінвазивні маркери рефлюкс-асоційованих змін, особливо при скринінговій або динамічній оцінці пацієнтів. Водночас вони не повинні розглядатися як самостійна заміна аналізу шлункового соку або функціональних методів дослідження.

Результати підгрупового аналізу військовослужбовців і цивільних осіб можуть бути враховані при персоналізованому підході до оцінки пацієнтів із гастроєзофагеальними порушеннями в умовах підвищеного психоемоційного, професійного та метаболічного навантаження. При цьому військовий статус і вік доцільно розглядати як потенційний модифікуючий чинник, а не як самостійну причину секреторно-сфінктерних порушень (ДОДАТОК В, Г).

Особистий внесок здобувача. Авторкою дисертаційної роботи самостійно опрацьовано сучасну вітчизняну та зарубіжну наукову літературу з питань секреторної активності слизової оболонки шлунка, гастроєзофагеальної дисфункції, гриж стравохідного отвору діафрагми, ахалазії кардії, манометричної оцінки сфінктерних зон та біохімічних маркерів рефлюкс-асоційованих порушень. Здобувач брала участь у формуванні дизайну дослідження, відборі пацієнтів, систематизації клінічного матеріалу, розподілі пацієнтів на групи та підгрупи, аналізі показників шлункового соку, слини й манометричних даних. Особисто проведено статистичну обробку результатів, інтерпретацію отриманих даних, підготовку таблиць і рисунків, формулювання основних положень, висновків і практичних рекомендацій. Наукові публікації за темою дисертації підготовлено за безпосередньої участі здобувача ступеня доктора філософії.

Апробація результатів роботи. Основні результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на наукових конференціях, сесіях і фахових заходах всеукраїнського та міжнародного рівнів, зокрема:

X науковій сесії ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (2022, офлайн); XIV Українському гастроентерологічному тижні (2022, офлайн); VI Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (2022, офлайн); XI науковій сесії ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології (2023, офлайн); конференції молодих учених «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2024» (2024, онлайн); XII науковій сесії ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (2024, офлайн); International Conference on Neuroscience and Scientific Readings (2024, онлайн); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (2024, онлайн); конференції молодих учених «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2025» (2025, онлайн).

Матеріали дослідження були опубліковані у тезах і матеріалах зазначених наукових заходів, зокрема у виданнях *Gastroenterology*, *Biotechnologia Acta*, *Fiziolohichnyi Zhurnal* та збірниках матеріалів наукових конференцій. Особистий внесок здобувачки полягав у зборі та систематизації клінічного матеріалу, виконанні біохімічних досліджень шлункового соку та слини, аналізі манометричних і біохімічних показників, статистичній обробці результатів, інтерпретації отриманих даних, а також підготовці та оформленні тез доповідей.

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи відображено у 26 наукових працях, серед яких 9 статей у фахових наукових виданнях України та 17 тез доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конференцій. Із зазначених статей 7 опубліковано у виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus та/або Web of Science (ДОДАТОК Д).

Структура та обсяг роботи

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків.

Робота викладена на 207 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 9 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел містить 221 найменування, з них 221 – латиницею, у тому числі 14 україномовних джерел, поданих транслітерацією з позначкою “In Ukrainian”.

РОЗДІЛ 1 СЕКРЕТОРНО-МОТОРНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ

1.1. Гастроезофагеальна зона як єдиний секреторно-моторний і бар'єрний комплекс

Гастроезофагеальна зона є інтегрованою анатомо-функціональною ділянкою верхніх відділів травного тракту, що включає дистальний відділ стравоходу, езофагогастральне з'єднання, кардіальну ділянку шлунка, нижній стравохідний сфінктер, діафрагмальний компонент, проксимальний відділ шлунка та антрально-пілоричний комплекс. Її функціональний стан визначається узгодженою взаємодією секреторної активності слизової оболонки шлунка, моторики стравоходу й шлунка, ефективності кліренсу рефлюктату, акомодатції проксимального шлунка та тонуусу сфінктерних зон (Task & Pandolfino, 2018; Mittal & Vaezi, 2020; Kahrilas & Nguyen, 2025). Ця взаємодія підтримується нейрогуморальними механізмами, зокрема холінергічною, гастриновою, гістаміновою та локальною медіаторною регуляцією, які одночасно впливають на кислотопродукцію, тонус гладких м'язів і моторну відповідь верхніх відділів травного тракту (Schubert, 2017; Lee et al., 2025).

Захворювання гастроезофагеальної зони охоплюють стани, при яких порушується анатомо-функціональна взаємодія стравоходу, езофагогастрального переходу, нижнього стравохідного сфінктера, діафрагмального компонента та проксимального відділу шлунка (Mittal & Vaezi, 2020; Kahrilas et al., 2021). Серед них особливе значення мають грижа стравохідного отвору діафрагми та ахалазія кардії, оскільки вони демонструють два різні варіанти дисфункції однієї анатомо-фізіологічної ділянки: рефлюксно-бар'єрний і моторно-обструктивний (Yadlapati et al., 2021; Argüero & Sifrim, 2024).

Езофагогастральне з'єднання є не лише анатомічною межею між стравоходом і шлунком, а функціональною зоною, у якій поєднуються епітеліальний, м'язовий, сфінктерний і діафрагмальний компоненти (Odze, 2005; Mittal & Vaezi, 2020). Його клінічна значущість визначається не лише станом

слизової оболонки, а й механічною спроможністю антирефлюксного бар'єра (Katz et al., 2022; Argüero & Sifrim, 2024).

Антирефлюксний бар'єр гастроезофагеальної зони формується комплексом взаємопов'язаних компонентів: нижнім стравохідним сфінктером, ніжками діафрагми, внутрішньочеревним сегментом стравоходу, кутом Гіса та клапанним механізмом гастроезофагеального переходу (Mittal & Vaezi, 2020; Kahrilas et al., 2021). Нижній стравохідний сфінктер забезпечує внутрішній гладком'язовий компонент бар'єра, тоді як ніжки діафрагми виконують роль зовнішнього сфінктерного механізму (Mittal & Vaezi, 2020; Rosen & Winters, 2023). Їхня просторово-функціональна узгодженість підтримує зону підвищеного тиску в ділянці EGJ та обмежує ретроградне переміщення шлункового вмісту (Kahrilas et al., 2021; Nguyen et al., 2025; Vittori et al., 2025).

Компетентність гастроезофагеального переходу залежить не лише від базального тиску LES, а й від його взаємодії з діафрагмальним компонентом і здатності стравоходу ефективно очищуватися від рефлюктату (Acharya et al., 2021; Kahrilas et al., 2021), а також від розтяжності EGJ та своєчасної релаксації сфінктера під час проходження болюса (Ponds et al., 2017; Fan et al., 2022). При хіатальній грижі відбувається просторове роз'єднання LES і ніжок діафрагми, що послаблює антирефлюксний бар'єр і підвищує ризик патологічного рефлюксу (Greenberg et al., 2022; Kayali et al., 2024; Estremera-Arévalo et al., 2025).

Функціональне завдання гастроезофагеальної зони полягає у розмежуванні двох середовищ із різними характеристиками (Tack & Pandolfino, 2018; Mittal & Vaezi, 2020). Стравохід виконує переважно транспортну функцію, тоді як у шлунку відбувається кислотна, ферментативна, слизова й гормональна секреція (Ramsay & Carr, 2011). Слизова оболонка стравоходу не має такого потужного слизово-бікарбонатного захисту, як слизова оболонка шлунка, тому тривалий контакт із соляною кислотою, пепсином або жовчними кислотами сприяє ушкодженню епітелію, запаленню, підвищенню проникності слизової оболонки та формуванню симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (Fass et al., 2021; Katz et al., 2022; Li et al., 2025).

Секреторний компонент гастроєзофагеальної зони пов'язаний насамперед із функцією слизової оболонки шлунка (Ramsay & Carr, 2011; Engevik et al., 2020). Соляна кислота, пепсин, слиз, бікарбонати, простагландини, локальна мікроциркуляція та нейрогуморальні механізми формують баланс між агресивними й захисними факторами (Allen & Flemström, 2005; Shin et al., 2011; Zhao et al., 2022). У фізіологічних умовах цей баланс забезпечує травлення та захист шлункової слизової оболонки, тоді як при недостатності антирефлюксного бар'єра кислий або змішаний рефлюктат потрапляє у стравохід і набуває патогенного значення (Allen & Flemström, 2005; Argüero & Sifrim, 2024).

Моторний компонент також має ключове значення для функціонального стану гастроєзофагеальної зони. Порушення перистальтики знижує очищення стравоходу від рефлюктату (Rogers et al., 2022; Marchetti et al., 2024), гіпомоторика шлунка може підвищувати внутрішньошлунковий тиск (Goyal et al., 2019; Camilleri & Sanders, 2022), а дисфункція пілоруса або дуоденогастральний рефлюкс змінюють склад рефлюктату за рахунок домішки жовчних кислот і дуоденального вмісту (Di Natale et al., 2023). Отже, секреторні й моторні процеси у верхніх відділах травного тракту не є ізольованими, а формують єдину функціональну систему.

Сучасна патофізіологія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби розглядає рефлюкс не лише як наслідок підвищеної кислотності шлункового вмісту, а як результат взаємодії антирефлюксного бар'єра, транзиторних релаксацій LES, порушень моторики, недостатнього кліренсу, складу рефлюктату та чутливості слизової оболонки. Такий підхід пояснює, чому кислотосупресивна терапія зменшує агресивність рефлюктату, але не усуває первинні моторно-сфінктерні механізми патологічного рефлюксу (Fass et al., 2021; Argüero & Sifrim, 2024; Bertin et al., 2026).

Клінічне значення гастроєзофагеальної зони зростає при хітальній грижі, ахалазії, порушеннях перистальтики, некомпетентності антирефлюксного бар'єра та післяопераційних змінах EGJ (Ribolsi et al., 2020; Vittori et al., 2025). При хітальній грижі провідне значення має порушення анатомо-функціональної цілісності EGJ, тоді як при ахалазії домінує обструкція відтоку через EGJ із

порушенням болісного транспорту до шлунка (Kahrilas & Voeckxstaens, 2013; Estremera-Arévalo et al., 2025). Отже, рефлюксні та обструктивні фенотипи можуть формуватися через різні варіанти дисфункції однієї анатомо-фізіологічної ділянки (Kahrilas & Voeckxstaens, 2013; Vittori et al., 2025).

Вітчизняні дослідження останніх років доповнюють ці уявлення даними про порушення езофагогастральної моторики, біохімічний склад рефлюктату, показники слини й шлункового соку в пацієнтів із хіатальними грижами, а також про особливості цих змін у військових і цивільних когортах (Babii et al., 2025; Babii, Halinska, Prolom, & Halinskyi, 2025; Babii, Shevchenko, Prolom, Halinska, & Halinskyi, 2025; Halinska & Halinskyi, 2026).

Отже, гастроезофагеальна зона є єдиним секреторно-моторним комплексом, у якому анатомічна цілісність EGJ, тонус LES, діафрагмальна підтримка, склад шлункового вмісту, моторика стравоходу й шлунка та ефективність кліренсу визначають стабільність антирефлюксного захисту. Порушення будь-якої з цих ланок може сприяти формуванню патологічного рефлюксу, рефлюкс-езофагіту, функціональних симптомів, обструктивних порушень або післяопераційної дисфункції гастроезофагеального переходу (Ribolsi et al., 2020; Greenberg et al., 2022; Vittori et al., 2025).

1.2. Секреторна активність слизової оболонки шлунка та механізми її регуляції

Секреторна активність слизової оболонки шлунка визначає хімічний склад шлункового вмісту, ефективність початкових етапів травлення та потенційну агресивність рефлюктату при його потраплянні до гастроезофагеальної зони. Шлунковий сік містить воду, електроліти, соляну кислоту, пепсиногени, слиз, бікарбонати, внутрішній фактор Касла та біологічно активні регуляторні речовини. У фізіологічних умовах ці компоненти забезпечують травлення й захист слизової оболонки, однак при недостатності антирефлюксного бар'єра HCl, пепсин і змішаний дуоденогастральний вміст набувають значення чинників ушкодження стравоходу (Ramsay & Carr, 2011; Engevik et al., 2020; Heda et al., 2023).

Структурною основою шлункової секреції є спеціалізовані клітини залозистого епітелію. Парієтальні клітини секретують соляну кислоту та внутрішній фактор Касла; головні клітини продукують пепсиноген; поверхневі мукоцити й слизові клітини шийки залоз утворюють слиз і бікарбонати; G-, ECL- і D-клітини забезпечують ендокринно-паракринну регуляцію секреції. Така клітинна спеціалізація дозволяє слизовій оболонці шлунка одночасно виконувати травну, бар'єрну, секреторну й регуляторну функції (Ramsay & Carr, 2011; Yao & Smolka, 2019; Engevik et al., 2020).

Центральною ланкою кислотної секреції є парієтальна клітина (Yao & Forte, 2003; Engevik et al., 2020). Кінцевий етап утворення HCl забезпечує H^+/K^+ -АТФаза, яка переносить іони H^+ у просвіт шлункової залози в обмін на K^+ (Yao & Forte, 2003; Shin et al., 2011). Активність цього механізму визначає рівень кислотності шлункового соку, а також є головною фармакологічною мішенню інгібіторів протонної помпи та калій-конкурентних блокаторів кислотоутворення (Goswami, 2022; Cerf et al., 2024). Водночас зниження кислотності не усуває моторно-сфінктерні причини рефлюксу, а лише зменшує хімічну агресивність рефлюктату (Argüero & Sifrim, 2024; Katz et al., 2022).

Основними стимуляторами кислотної секреції є ацетилхолін, гастрин і гістамін (Schubert, 2007; Chu & Schubert, 2012). Ацетилхолін забезпечує вагально-холінергічний компонент регуляції, гастрин діє безпосередньо на парієтальні клітини та через ECL-клітини, а гістамін активує H_2 -рецептори парієтальних клітин (Arnold et al., 1992; Schubert, 2007; Duan et al., 2021). Гальмівна регуляція кислотоутворення реалізується переважно через соматостатин, простагландини та локальні медіатори слизової оболонки (Chu & Schubert, 2012; Schubert, 2017; Gomes-Porras et al., 2020).

Холінергічна регуляція поєднує секреторну й моторну функції шлунка. Вагальна активація стимулює парієтальні клітини, G-клітини та ECL-клітини, а також впливає на скоротливу активність проксимального та дистального відділів шлунка. Тому секреторні та моторні реакції не є ізольованими, а формують єдину

нейрогуморальну відповідь верхніх відділів травного тракту (Sung et al., 2018; Lee et al., 2025).

Пепсиноген, який секретується головними клітинами, у кислому середовищі перетворюється на пепсин (Hirschowitz, 1999; Heda et al., 2023). У шлунку пепсин забезпечує початковий гідроліз білків, однак у складі рефлюктату може посилювати ушкодження слизової оболонки стравоходу, особливо в поєднанні з кислотою або жовчними кислотами (Hirschowitz, 1999; Li et al., 2025). Тому пепсин розглядають не лише як травний фермент, а й як біомаркер і патогенетичний компонент типових та позастравохідних проявів рефлюксної хвороби (Stanforth et al., 2022; Heda et al., 2023; Li et al., 2025).

Захисний секреторний компонент представлений слизом, муцинами та бікарбонатами (Kaunitz, 1999; Allen & Flemström, 2005). Слизово-бікарбонатний шар утримує HCO_3^- біля поверхні епітелію, формує рН-градієнт між кислим просвітом шлунка й майже нейтральним мікросередовищем біля клітинної мембрани, обмежує зворотну дифузію H^+ і знижує протеолітичну активність пепсину поблизу епітелію (Kaunitz, 1999; Niv & Banić, 2014). Порушення цього бар'єра підвищує чутливість слизової оболонки до HCl , пепсину та жовчних кислот (Chahal et al., 2022; Fekete & Buret, 2023; Arias-González & Lucendo, 2026).

Простагландини та оксид азоту беруть участь у підтриманні гастропротекції (Allen & Flemström, 2005; Niv & Banić, 2014). Простагландини знижують кислотну секрецію, стимулюють продукцію слизу й бікарбонатів, підтримують мікроциркуляцію та репарацію слизової оболонки (Sánchez-Mendoza et al., 2022). NO модулює судинний тонус, слизоутворення, епітеліальну відповідь і регуляцію гладком'язових структур (Tanaka et al., 2021; Liang et al., 2021). Дисбаланс цих механізмів може сприяти зниженню стійкості слизової оболонки до кислоти, пепсину, жовчних кислот і оксидативного стресу (Niv & Banić, 2014; Tanaka et al., 2021; Sánchez-Mendoza et al., 2022).

Функціональний стан шлункової секреції залежить також від моторики шлунка та антрально-пілоричної координації (Marciani et al., 2001; Mori et al., 2023). Евакуаторна функція антрального відділу, пілоричний опір і дуоденогастральний

рефлюкс впливають на тривалість контакту слизової оболонки з агресивними компонентами, а також на домішку жовчних кислот і дуоденального вмісту до шлункового соку (Richardson et al., 2023; Jin et al., 2023; Barchi et al., 2025). Тому секреторна агресивність не може розглядатися окремо від моторної функції шлунка та пілоруса (Marciani et al., 2001; Richardson et al., 2023).

Жовчні кислоти та дуоденальний вміст мають значення для секреторно-біохімічного профілю шлункового вмісту при рефлюксних порушеннях (McCabe & Dilly, 2018; He et al., 2022). Вони можуть змінювати властивості слизового бар'єра, підтримувати запалення, впливати на мікробне середовище та брати участь у формуванні метапластичних змін (Arslan & Balamtekin, 2022; He et al., 2022; Wu et al., 2026). Це підкреслює, що патологічна агресивність рефлюктату визначається не лише кислотністю, а й змішаним кислотно-пептично-біліарним складом (McCabe & Dilly, 2018; Arslan & Balamtekin, 2022; Wu et al., 2026).

У контексті гастроезофагеальної зони секреторна активність шлунка має подвійне значення. Фізіологічно вона забезпечує травлення, активацію пепсину, бар'єрний захист і регуляцію шлункового середовища. Патологічно – визначає хімічну агресивність рефлюктату, особливо при зниженні тонузу LES, порушенні моторики шлунка, дуоденогастральному рефлюксі або недостатньому стравохідному кліренсі.

Отже, секреторна активність слизової оболонки шлунка реалізується через низку клітинних, ферментативних, слизово-бікарбонатних і медіаторних компонентів, кожен із яких має як фізіологічне значення, так і потенційний внесок у формування агресивності рефлюктату при порушеннях гастроезофагеальної зони. Для узагальнення цих взаємозв'язків основні компоненти шлункової секреції та їх значення при гастроезофагеальних порушеннях наведено в таблиці 1.2.1.

Таблиця. 1.2.1 Ключові секреторно-біохімічні компоненти слизової оболонки шлунка та їх значення при порушеннях гастроєзофагеальної зони

Компонент	Основне значення	Значення при порушеннях гастроєзофагеальної зони	Джерела
Парієтальні клітини / HCl	Забезпечують кислотність шлункового соку й активацію пепсиногену	Підвищують кислотну агресивність рефлюктату при недостатності антирефлюксного бар'єра	Ramsay & Carr, 2011; Yao & Smolka, 2019; Engevik et al., 2020; Zhao et al., 2022; Vavallo et al., 2024
H ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Кінцевий механізм кислотоутворення	Є мішенню кислотосупресивної терапії, але її блокада не усуває моторно-сфінктерні причини рефлюксу	Yao & Forte, 2003; Heitzmann & Warth, 2007; Shin et al., 2011; Engevik et al., 2020; Goswami, 2022; Cerf et al., 2024
Головні клітини / пепсиноген	Забезпечують утворення пепсину	Пепсин у складі рефлюктату посилює ушкодження слизової оболонки стравоходу	Hirschowitz, 1999; Heda et al., 2023; Stanforth et al., 2022; Li et al., 2025
Слиз, муцини, HCO ₃ ⁻	Формують слизово-бікарбонатний бар'єр	Недостатність бар'єра підвищує чутливість до HCl, пепсину та жовчних кислот	Kaunitz, 1999; Allen & Flemström, 2005; Niv & Banić, 2014, Chahal et al., 2022; Fekete & Buret, 2023; He et al., 2023 Brockhausen et al., 2024; Zhu et al., 2024; Cheng et al., 2025

Простагландини / NO	Підтримують мікроциркуляцію, слизоутворення, репарацію	Дисбаланс знижує гастропротекцію та може впливати на тонус гладком'язових структур	Forssell, 1988; Allen & Flemström, 2005; Niv & Banić, 2014; Sánchez-Mendoza et al., 2022
Антрально-пілорична координація	Регулює евакуацію шлункового вмісту	Порушення сприяє затримці вмісту, дуоденогастральному рефлюксу та зміні складу рефлюктату	Marciani et al., 2001; Hur et al., 2021; Jin et al., 2023; Mori et al., 2023; Richardson et al., 2023
Жовчні кислоти / дуоденальний компонент	У нормі беруть участь у травленні ліпідів у дванадцятипалій кишці	При змішаному рефлюксі посилюють хімічну агресивність і ушкодження слизового бар'єра	Arslan & Balamtekin, 2022; He et al., 2022; McCabe & Dilly, 2018; Wu et al., 2026

Як видно з таблиці 1.2.1, секреторна активність слизової оболонки шлунка не обмежується лише кислотопродукцією. Вона охоплює кислотно-пептичний, слизово-бікарбонатний, медіаторний та дуоденогастральний компоненти, які в умовах порушення тонузу сфінктерних зон можуть змінювати агресивність рефлюктату та впливати на стан слизової оболонки стравоходу і шлунка (McCabe & Dilly, 2018; He et al., 2022). Тому кислотосупресивна терапія зменшує ушкоджувальний потенціал рефлюктату, але не усуває первинні моторно-сфінктерні механізми його виникнення (Tack & Pandolfino, 2018; Katz et al., 2022; Argüero & Sifrim, 2024).

Для оцінки секреторно-біохімічного стану шлунка та гастроезофагеальної зони важливо враховувати не лише показники кислотності, а й ферментативні, слизово-глікопротеїнові та медіаторні компоненти. Методики визначення глікопротеїнів та їхніх складових у біологічних рідинах дають змогу оцінювати стан слизового бар'єра та його зміни при гастродуоденальній патології (Rudenko et al., 2004; Stepanov et al., 2015).

Отже, секреторна активність слизової оболонки шлунка є результатом узгодженої роботи парієтальних, головних, слизових та ендокринних клітин. Для теми дослідження важливо, що шлункова секреція не є ізольованим процесом: її патологічне значення проявляється у взаємодії з тонусом сфінктерних зон, моторикою шлунка, складом рефлюктату, станом слизово-глікопротеїнового бар'єра та ефективністю антирефлюксного захисту.

1.3. Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка при рефлюксних порушеннях

Патофізіологія ушкодження слизової оболонки шлунка та гастроезофагеальної зони визначається співвідношенням між агресивними чинниками шлункового й дуоденального вмісту та механізмами гастропротекції. У нормі соляна кислота, пепсин, жовчні кислоти, панкреатичні ферменти, активні форми кисню та мікробні чинники врівноважуються слизово-бікарбонатним бар'єром, простагландинами, епітеліальною регенерацією, мікроциркуляцією,

слиною та кліренсом рефлюктату. При послабленні захисту або підвищенні агресивності рефлюктату створюються умови для запалення, ерозивного ушкодження, порушення бар'єрної функції та хронічної перебудови слизової оболонки (Forssell, 1988; Allen & Flemström, 2005; Niv & Banić, 2014).

До основних ендогенних агресивних чинників належать HCl, пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин, панкреатичні ферменти, активні форми кисню, прозапальні цитокіни та порушення локальної NO-залежної регуляції. Екзогенні чинники, зокрема нестероїдні протизапальні препарати, аспірин, алкоголь, куріння, деякі лікарські засоби та *Helicobacter pylori*, можуть додатково знижувати стійкість слизової оболонки до ушкодження. У гастроезофагеальній зоні патогенне значення має не тільки хімічний склад рефлюктату, а й тривалість його контакту зі слизовою оболонкою, що залежить від тонуусу сфінктерів, моторики стравоходу та ефективності кліренсу (Ribolsi et al., 2020; Mittal & Vaezi, 2020; Zheng & Tao, 2025).

Активність ферментів шлункового вмісту є важливою складовою секреторного профілю гастроезофагеальної зони. Насамперед це стосується пепсину, який утворюється з пепсиногену в кислому середовищі, бере участь у початковому гідролізі білків і в складі рефлюктату може набувати ушкоджувального значення (Klimara et al., 2020; Neda et al., 2023). Кислотно-пептичний компонент рефлюктату має найбільше ушкоджувальне значення за умов зниження ефективності антирефлюксного бар'єра та сповільнення стравохідного кліренсу (Vaezi et al., 1995; Tack & Pandolfino, 2018). У такій ситуації навіть фізіологічна кислотність шлункового вмісту може набувати патологічного значення через збільшення часу контакту зі слизовою оболонкою (Xu et al., 2006; Tack & Pandolfino, 2018). Пепсин, особливо в кислому або слабокислому середовищі, посилює ушкодження епітелію і може зберігати біологічну активність при некислому рефлюксі (Li et al., 2022; Ergun et al., 2022). Тому ураження стравоходу формується не лише внаслідок дії кислоти, а через поєднання кислоти, пепсину, жовчних кислот, дуоденогастрального рефлюксу та недостатнього очищення стравоходу від рефлюктату (Vaezi et al., 1995; Li et al., 2022; Ergun et al., 2022).

Жовчні кислоти та дуоденальний вміст мають особливе значення при змішаному рефлюксі (Souza, 2010; Shi et al., 2022). Вони змінюють склад шлункового та гастроезофагеального вмісту за рахунок домішки панкреатичних ферментів, лізолецитину й біліарних компонентів. У поєднанні з кислотою жовчні кислоти підвищують проникність епітелію, ушкоджують клітинні мембрани, підтримують запалення, змінюють мікробне середовище та можуть сприяти метапластичним змінам (Souza, 2010; Huang et al., 2022). Це підкреслює, що патологічна агресивність рефлюктату визначається не лише кислотністю, а й змішаним кислотно-пептично-біліарним складом (Souza, 2010; Qu & Shi, 2022; Shi et al., 2022).

Оксидативний і нітрозативний стрес є проміжною ланкою між хімічним ушкодженням, запаленням і порушенням репарації (Han & Zhang, 2022; Stavely et al., 2023). Активні форми кисню та дисбаланс NO-залежної регуляції змінюють проникність епітелію, поглиблюють мікроциркуляторні порушення, активують прозапальні сигнальні шляхи та підтримують хронічне ушкодження слизової оболонки (Szlachcic et al., 2013; Han & Zhang, 2022; Stavely et al., 2023). Тому NOx доцільно розглядати як контекст-залежний маркер, що може відображати як цитопротекторну судинно-епітеліальну відповідь, так і запально-оксидативне ушкодження (Konturek & Konturek, 1995; Szlachcic et al., 2013).

Порушення секреторного профілю шлункового вмісту, підвищення жовчних кислот і зміни NOx можуть супроводжуватися активацією оксидативно-нітрозативних реакцій. У цих умовах антиоксидантна система є частиною адаптивно-захисної відповіді слизової оболонки, спрямованої на обмеження ушкодження клітинних мембран, білків, глікопротеїнів і структур слизового бар'єра. Тому її оцінка може доповнювати характеристику агресивності рефлюктату та захисно-компенсаторного потенціалу слизової оболонки при порушенні функціонального стану гастроезофагеальної зони (Magierowski et al., 2015; Korbut et al., 2020; Fekete & Buret, 2023).

Адаптивні реакції слизової оболонки при порушеннях функціонального стану гастроезофагеальної зони спрямовані на обмеження ушкоджувальної дії

рефлюктату та підтримання бар'єрної цілісності. До них належать посилення слизо- та бікарбонатопродукції, зміни глікопротеїнового складу слизового шару, активація локальних медіаторів, мікроциркуляторна відповідь, саліваційний кліренс та антиоксидантний захист. Однак при тривалому або змішаному рефлюксі ці механізми можуть ставати недостатніми, що сприяє порушенню слизового бар'єра, запаленню та хронізації ушкодження (Calatayud et al., 2001; Fekete & Buret, 2023).

Захист слизової оболонки шлунка має багаторівневу організацію (Allen & Flemström, 2005; Niv & Banić, 2014). Передепітеліальний рівень представлений слизовим гелем, бікарбонатами та поверхнево-активними фосфоліпідами; епітеліальний – щільними міжклітинними контактами, мембранною стійкістю, іонним транспортом і швидкою реституцією; постепітеліальний – мікроциркуляцією, сенсорними нервами, імунними клітинами та локальними медіаторами репарації (Forssell, 1988; Niv & Banić, 2014). Така система забезпечує стійкість слизової оболонки до кислоти й пепсину, однак її порушення підвищує чутливість тканин до рефлюкс-асоційованого ушкодження (Niv & Banić, 2014; Sgambato et al., 2016).

Слизово-бікарбонатний бар'єр є першою лінією захисту від кислоти й пепсину (Niv & Banić, 2014). Слизовий гель утримує HCO_3^- біля поверхні епітелію, формує градієнт рН між кислим просвітом шлунка і майже нейтральним мікросередовищем біля клітинної мембрани, обмежує зворотну дифузію H^+ та знижує активність пепсину поблизу епітелію (Kaunitz, 1999; Allen & Flemström, 2005). Муцини й пов'язані з ними глікани забезпечують в'язко-еластичні властивості слизу, стабільність епітеліального бар'єра та взаємодію з мікробіотою (Chahal et al., 2022; Brockhausen et al., 2024; Damianos et al., 2025). Зміни глікозилування, фукозилування або сіалювання можуть порушувати захисні властивості слизового шару та підвищувати чутливість слизової оболонки до агресивних чинників (Fekete & Buret, 2023; Zhu et al., 2024).

Епітеліальна цілісність, регенерація та мікроциркуляція є необхідними умовами відновлення слизової оболонки після хімічного або запального

ушкодження (Niv & Banić, 2014; Grondin et al., 2020). Порушення щільних міжклітинних контактів і швидкої реституції підвищує проникність слизової оболонки для H^+ , пепсину, жовчних кислот і прозапальних молекул (Niv & Banić, 2014; Song et al., 2023). Адекватний кровотік, своєю чергою, забезпечує доставку кисню й субстратів, видалення іонів H^+ та токсичних метаболітів, підтримання репарації й місцевої імунної відповіді (Gyires et al., 2015; Kvietys, 2010).

Простагландини та NO є важливими локальними медіаторами гастродуоденального захисту (Dajani et al., 2003; Calatayud et al., 2001; Sánchez-Mendoza et al., 2022). Простагландини стимулюють утворення слизу й бікарбонатів, підтримують мікроциркуляцію та знижують ушкоджувальний вплив агресивних чинників на слизову оболонку (Sánchez-Mendoza et al., 2022). NO бере участь у регуляції судинного тонуусу, слизоутворення, епітеліальної відповіді та процесів загоєння, однак його дія залежить від концентрації, джерела синтезу та запального контексту (Calatayud et al., 2001; Liang et al., 2021). Відповідно, порушення простагландинового та NO-залежного захисту може підвищувати вразливість слизової оболонки до кислоти, пепсину, жовчних кислот і НПЗП (Dajani et al., 2003; Sánchez-Mendoza et al., 2022).

Слина та стравохідний кліренс є важливими позашлунковими механізмами захисту гастроезофагеальної зони. Слина забезпечує змочування болуса, доставку бікарбонатів, часткову нейтралізацію кислого рефлюктату та підтримання бар'єрних властивостей слизових оболонок (McCallum, 1999; Proctor, 2016). Стравохідний кліренс включає об'ємне очищення за рахунок перистальтики та хімічну нейтралізацію рефлюктату слиною й бікарбонатами (Ribolsi et al., 2020; Mittal & Vaezi, 2020). Його ефективність залежить від моторики стравоходу, частоти ковтання, слиновиділення, положення тіла, тонуусу LES і характеру рефлюктату (Ribolsi et al., 2020; Zhang et al., 2021). При порушенні перистальтики навіть помірна кислотна експозиція може мати виражені наслідки через подовження контакту агресивних компонентів зі слизовою оболонкою (Zhang et al., 2021).

З позицій сучасної діагностики слина розглядається не лише як захисний фактор, а й як доступна біологічна рідина для оцінки окремих рефлюкс-асоційованих змін (Navazesh, 1993; Bellagambi et al., 2020). Біомаркери секреторно-рефлюксних порушень у шлунковому соку та слині можуть доповнювати інструментальну оцінку функціонального стану гастроезофагеальної зони, оскільки рН, пепсин, жовчні кислоти, NOx, електроліти, білки, муцини, глікопротеїни, фукоза, сіалові кислоти та глікозаміноглікани відображають різні аспекти патологічного процесу: агресивність рефлюктату, стан слизового бар'єра, секреторну активність шлунка та контакт слизових оболонок із рефлюктатом (Klimara et al., 2020; Dongiovanni et al., 2023; De Vos et al., 2026). Водночас жоден із цих показників не є універсальним самостійним критерієм, тому їх доцільно інтерпретувати комплексно – разом із клінічними даними, рН-імпедансометрією, манометрією та оцінкою стану слизової оболонки, з урахуванням методики забору, часу відносно епізоду рефлюксу, клінічного фенотипу й аналітичного методу (Bellagambi et al., 2020; Lechien et al., 2026; Han et al., 2024).

Вік є одним із чинників функціональної варіабельності гастроезофагеальної зони. Він може впливати на слиновиділення, ефективність стравохідного кліренсу, моторику верхніх відділів травного тракту, антральну скоротливість і лабораторні показники біологічних рідин. Тому при аналізі секреторних, саліваційних і манометричних маркерів вік доцільно враховувати як потенційний модифікатор, що може змінювати вираженість окремих функціональних і біохімічних проявів (Marchetti et al., 2024; Srijumruen et al., 2022; Ozarda, 2016).

Отже, агресивність рефлюктату визначається не лише кислотністю, а й наявністю пепсину, жовчних кислот, панкреатичних ферментів, оксидативного й нітрозативного стресу, мікробних і запальних чинників. Захист слизової оболонки шлунка та гастроезофагеальної зони забезпечується слизово-бікарбонатним бар'єром, муцинами й глікопротеїнами, епітеліальною цілісністю, регенерацією, мікроциркуляцією, простагландінами, NO-залежними механізмами, слиною та ефективним кліренсом. При рефлюксних порушеннях клінічне значення має не окремий фактор агресії або захисту, а їх співвідношення в умовах зміненого тону

сфінктерів, моторики стравоходу й шлунка, складу рефлюктату та тривалості його контакту зі слизовою оболонкою.

1.4. Тонус сфінктерних зон і моторика верхніх відділів травного тракту

Моторика верхніх відділів травного тракту забезпечує послідовне переміщення болюса зі стравоходу до шлунка, резервуарну й акомодативну функцію проксимального шлунка, антральне подрібнення хімусу, пілоричну регуляцію евакуації та обмеження патологічного рефлюксу (Goyal et al., 2019; Di Natale et al., 2023). Її ефективність залежить від узгодженої роботи стравохідної перистальтики, нижнього стравохідного сфінктера, діафрагмального компонента, шлункової акомодативної, антральної моторики та пілоричного сфінктера. Тому гастроезофагеальна зона функціонує не як ізольований сфінктер, а як частина єдиного секреторно-моторного комплексу верхніх відділів травного тракту (Task & Pandolfino, 2018; Mittal & Vaezi, 2020).

Нижній стравохідний сфінктер є ключовим компонентом антирефлюксного бар'єра (Hershovici et al., 2011; Rosen & Winters, 2023). Його функція полягає не лише у підтриманні базального тонусу, а й у своєчасній релаксації під час ковтання, відновленні тонусу після проходження болюса та взаємодії з ніжками діафрагми (Rosen & Winters, 2023; Hoshikawa & Iwakiri, 2024). Порушення цих механізмів може сприяти як рефлюксу при недостатності бар'єра, так і обструкції відтоку через езофагогастральне з'єднання при недостатній релаксації сфінктера (Hershovici et al., 2011; Korn et al., 2025).

Тонус LES формується за участю міогенного, нейрогенного та гуморального компонентів (Nikaki et al., 2019; Lottrup et al., 2020). Внутрішній тонус гладком'язових клітин підтримує базальний опір у зоні EGJ, тоді як ентеральні та вагальні механізми забезпечують координовану релаксацію під час ковтання (Nikaki et al., 2019; Jia & Zhao, 2021). Нитрегергічні, холінергічні, пептидергічні та газотрансмітерні впливи регулюють баланс між скороченням і розслабленням сфінктера (Lottrup et al., 2020; Jia & Zhao, 2021; Кос et al., 2024). Порушення цього балансу має значення як для гіпотонії LES при рефлюксних станах, так і для

недостатньої релаксації LES при ахалазії (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Кос et al., 2024).

Антирефлюксна функція EGJ залежить не тільки від LES, а й від його просторової взаємодії з діафрагмальним компонентом (Kahrilas et al., 2021; Greenberg et al., 2022). Ніжки діафрагми виконують роль зовнішнього сфінктера, який підсилює бар'єрну функцію під час дихання, кашлю, фізичного напруження та підвищення внутрішньочеревного тиску (Kahrilas et al., 2021; Mackay & Louie, 2023). При хіатальній грижі LES і діафрагмальний компонент роз'єднуються, що знижує ефективність бар'єра, змінює геометрію EGJ і збільшує ризик патологічного рефлюксу (Greenberg et al., 2022; Kayali et al., 2024; Mackay & Louie, 2023).

Одним із провідних механізмів гастроєзофагеального рефлюксу є транзиторні релаксації нижнього стравохідного сфінктера (Mittal et al., 1995; Hershovici et al., 2011). TLESR виникають незалежно від ковтання, пов'язані переважно з розтягненням проксимального шлунка та реалізуються через ваговагальні рефлекси (Mittal et al., 1995; Han & Hong, 2012). У фізіологічних умовах вони беруть участь у відрижці та декомпресії шлунка, однак при надмірній частоті або поєднанні з порушенням EGJ можуть ставати основним механізмом патологічного рефлюксу (Hershovici et al., 2011; Iwakiri & Kawami, 2015).

Розтягнення шлунка є важливим тригером TLESR, оскільки активує механочутливі аферентні шляхи, що передають сигнали через вагальні рефлекси до моторних нейронів, відповідальних за релаксацію LES (Lidums et al., 2000; Zhang et al., 2002). Тому постпрандіальний період, підвищений внутрішньошлунковий тиск, порушення акомодатії проксимального шлунка або затримка евакуації можуть збільшувати ймовірність рефлюксних епізодів (Zhang et al., 2002; Chan et al., 2021). Фармакологічне зменшення TLESR, зокрема під впливом GABA-B-агоністів, підтверджує роль нейрорефлекторних механізмів у патогенезі рефлюксу, хоча клінічне застосування таких підходів обмежується переносимістю та побічними ефектами (Lidums et al., 2000; Arabpour et al., 2023).

Стравохідна перистальтика забезпечує антеградний транспорт болюса та механічний кліренс рефлюктату (Nikaki et al., 2019; Rogers et al., 2022). Первинна перистальтика запускається актом ковтання, тоді як вторинна перистальтика виникає у відповідь на розтягнення стравоходу та має ключове значення для очищення після епізодів рефлюксу. Недостатня сила, фрагментація або порушення координації перистальтичної хвилі подовжують контакт рефлюктату зі слизовою оболонкою та посилюють ризик ушкодження (Koop et al., 2023; Berger et al., 2024).

Розтяжність EGJ є окремим фізіомеханічним параметром, який не завжди прямо відображається базальним тиском LES (Jain et al., 2024; Wakim El-Khoury et al., 2023). Знижена розтяжність або надмірна прохідність EGJ можуть бути пов'язані відповідно з обструктивними або рефлюксними фенотипами (Jain et al., 2022; Reddy et al., 2024). Тому оцінка EGJ має враховувати не лише тиск, а й здатність сфінктерної зони відкриватися під час проходження болюса та зберігати бар'єрну функцію у спокої (Arndorfer et al., 2024; Wakim El-Khoury et al., 2023; Reddy et al., 2024).

Ахалазія демонструє інший полюс дисфункції EGJ – не недостатність бар'єра, а надмірний опір проходженню болюса (Kahrilas & Vaezi, 2013; Vaezi et al., 2020). Для неї характерні порушення релаксації LES, відсутність або патологічна організація перистальтики та затримка спорожнення стравоходу (Vaezi et al., 2020; Riccio et al., 2022). Після лікування ахалазії зниження опору EGJ покращує евакуацію, але може послаблювати антирефлюксний бар'єр, що підкреслює функціональну єдність рефлюксних і обструктивних порушень у межах однієї анатомо-фізіологічної зони (Riccio et al., 2022; Savarino et al., 2022).

Проксимальний шлунок виконує резервуарну та акомодативну функцію, тоді як антральний відділ забезпечує механічне подрібнення, змішування й просування хімусу до пілоруса (Goyal et al., 2019; Marciani et al., 2001). Акомодативна функція шлунка зменшує постпрандіальне підвищення внутрішньошлункового тиску, а антральна моторика визначає ефективність евакуації (Marciani et al., 2001; Di Natale et al., 2023). Порушення цих процесів може сприяти гастростазу, підвищенню тиску, дуоденогастральному рефлюксу та посиленню навантаження на

гастроезофагеальний бар'єр (Goyal et al., 2019; Zheng et al., 2022; Di Natale et al., 2023).

Пілоричний сфінктер регулює перехід шлункового вмісту до дванадцятипалої кишки та обмежує ретроградне переміщення дуоденального вмісту в шлунок (Shafik et al., 2007; Hur et al., 2021). Порушення пілоричної координації може сприяти як затримці евакуації, так і дуоденогастральному рефлюксу. При недостатності пілоруса можливе ретроградне надходження жовчних кислот і дуоденального вмісту до шлунка, що змінює хімічну агресивність шлункового вмісту та може сприяти формуванню змішаного рефлюктату (Hur et al., 2021; Richardson et al., 2023).

Верхні відділи травного тракту регулюються ентеральною нервовою системою, ваговагальними рефlekсами, інтерстиціальними клітинами Кахаля, гладком'язовими клітинами, гуморальними чинниками та локальними медіаторами (Sanders et al., 2012; Sharkey & Mawe, 2023). NO, ацетилхолін, VIP, GABA, серотонін, грелін, мотилін і кальцієві механізми беруть участь у координації тонуусу сфінктерів, перистальтики, акомодатції та евакуації; зокрема, Ca^{2+} -залежна активність інтерстиціальних клітин є однією з основ формування моторних патернів травного тракту (Mori et al., 2023; Sanders et al., 2024; Andreeva et al., 2023). Тому порушення моторики верхніх відділів травного тракту часто має системний характер і не обмежується одним сфінктером або одним сегментом (Sharkey & Mawe, 2023; Asker et al., 2025).

Отже, тонуус сфінктерних зон і моторика верхніх відділів травного тракту визначають не лише транспорт болюса та евакуацію шлункового вмісту, а й стабільність антирефлюксного захисту. Гіпотонія LES, надмірна частота TLESR, порушення взаємодії LES із діафрагмою, неефективна перистальтика, недостатній кліренс, антральна дискоординація та пілорична дисфункція можуть по-різному змінювати напрямок і склад вмісту у гастроезофагеальній зоні. Саме тому рефлюксні й обструктивні порушення моторно-дискоординаційного генезу слід розглядати як різні клініко-фізіологічні прояви дисфункції єдиного моторно-сфінктерного комплексу.

1.5. Порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони та їх клініко-фізіологічне значення

З фізіологічної точки зору порушення гастроєзофагеальної зони доцільно розглядати у двох протилежних напрямках: як недостатність замикальної функції антирефлюксного бар'єра та як функціональну обструкцію відтоку через езофагогастральне з'єднання. У першому випадку провідною проблемою є недостатнє закриття або структурно-функціональна некомпетентність EGJ, що полегшує ретроградне переміщення шлункового вмісту до стравоходу (Katz et al., 2022; Argüero & Sifrim, 2024). У другому – недостатнє відкриття, підвищений опір або порушена релаксація EGJ, що ускладнює антеградний транспорт болюса зі стравоходу до шлунка (Kahrilas et al., 2021; Mittal & Vaezi, 2020). Отже, одна й та сама анатомо-фізіологічна зона може бути залучена як до рефлюксного, так і до обструктивного фенотипу дисфункції.

Історично порушення замикальної функції кардії описували як *incompetence of the cardia* або *incompetency of the gastric cardia* (Stensrud, 1957; Hiebert & Belsey, 1961). Ці терміни використовували для позначення станів, за яких гастроєзофагеальний перехід не забезпечує достатнього бар'єра між шлунком і стравоходом (Hiebert & Belsey, 1961; Sloan et al., 1992). У сучасній термінології це поняття доцільніше розглядати як некомпетентність або дисфункцію антирефлюксного бар'єра EGJ, що залежить від функції нижнього стравохідного сфінктера, довжини зони високого тиску, хітальної грижі, внутрішньочеревного сегмента стравоходу та взаємодії LES із діафрагмальним компонентом (Kahrilas et al., 1999; Tack & Pandolfino, 2018; Vittori et al., 2025).

При рефлюксному фенотипі основним механізмом є порушення бар'єрної функції (Hershovici et al., 2011; Fass et al., 2021). Зниження тонуусу LES, надмірна частота транзиторних релаксацій LES, підвищена розтяжність EGJ, грижа стравохідного отвору діафрагми або роз'єднання LES із ніжками діафрагми зменшують опір ретроградному переміщенню шлункового вмісту (Mittal et al., 1995; Hershovici et al., 2011; Kayali et al., 2024). Унаслідок цього кислий,

слабокислий або змішаний рефлюктат надмірно легко потрапляє у стравохід, а клінічні наслідки залежать від його складу, тривалості контакту зі слизовою оболонкою, ефективності кліренсу та стану слизово-епітеліального захисту (Fass et al., 2025; Vayal-Veetil & Gyawali, 2025).

Грижа стравохідного отвору діафрагми є одним із найважливіших структурно-функціональних чинників рефлюксного фенотипу (Greenberg et al., 2022; Fuchs et al., 2024). Вона змінює топографію EGJ, роз'єднує LES і діафрагмальний компонент, зменшує довжину внутрішньочеревного сегмента стравоходу та порушує клапанний механізм гастроезофагеального переходу (Greenberg et al., 2022; Estremera-Arévalo et al., 2025). За таких умов рефлюкс формується не лише через зниження сфінктерного тиску, а через втрату просторової узгодженості всієї антирефлюксної зони (Fuchs et al., 2024; Estremera-Arévalo et al., 2025).

На протилежному полюсі перебуває функціональна обструкція відтоку через EGJ (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Vaezi et al., 2020). Її фізіологічна сутність полягає не в недостатності бар'єра, а в надмірному опорі проходженню болюса зі стравоходу до шлунка (Savarino et al., 2022). Найбільш показовою моделлю такого порушення є ахалазія, при якій порушується релаксація LES, зникає або дезорганізується перистальтика тіла стравоходу, а стравохідне спорожнення стає неповним (Vaezi et al., 2020; Rieder et al., 2020). У цьому випадку основною клініко-фізіологічною проблемою є не патологічне повернення шлункового вмісту до стравоходу, а неефективний антеградний транспорт вмісту стравоходу до шлунка (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Vaezi et al., 2020).

Між неспроможністю фізіологічної кардії та функціональною обструкцією відтоку через езофагогастральне з'єднання існує принципова фізіологічна відмінність (Yadlapati et al., 2021; Fox et al., 2021). У першому випадку порушується бар'єрна функція, тому шлунковий вміст надмірно легко потрапляє у стравохід (Hoshikawa & Iwakiri, 2024; Vasireddy et al., 2025). У другому випадку порушується пропульсивно-транспортна функція, тому вміст стравоходу недостатньо ефективно проходить до шлунка (Yadlapati et al., 2021). Отже, рефлюксний і обструктивний

фенотипи не є тотожними: вони мають протилежний напрям порушення транспорту через EGJ, хоча локалізуються в межах однієї анатомо-фізіологічної зони (Fox et al., 2021; Vasireddy et al., 2025).

Сучасна оцінка моторних порушень стравоходу ґрунтується на високороздільній манометрії, аналізі релаксації EGJ, внутрішньоболусного тиску, перистальтики та характеру скоротливої активності (Yadlapati et al., 2021). Функціональна обструкція EGJ має інтерпретуватися не ізольовано за одним манометричним показником, а з урахуванням симптомів, положення тіла, провокаційних тестів і додаткових методів оцінки стравохідного спорожнення (Ponds et al., 2017; Wessels et al., 2026). Це важливо, оскільки підвищений опір EGJ може мати різні механізми й різну клінічну значущість (Fox et al., 2021; Wessels et al., 2026).

Після лікування ахалазії зниження опору в зоні езофагогастрального з'єднання покращує спорожнення стравоходу, оскільки РОЕМ та інші міотомічні втручання спрямовані на послаблення функціональної обструкції LES/EGJ (Nabi et al., 2024; Yang et al., 2024). Водночас це саме послаблення може знижувати ефективність антирефлюксного бар'єра і підвищувати ризик гастроезофагеального рефлюксу після втручання (Vespa et al., 2024; Tawheed et al., 2024; Griffiths & Wong, 2024). Таким чином, ахалазія демонструє, що EGJ має підтримувати фізіологічний баланс між достатнім відкриттям для проходження болуса і достатнім закриттям для запобігання рефлюксу (Vespa et al., 2024; Yang et al., 2024; Griffiths & Wong, 2024).

Клінічна значущість порушень гастроезофагеальної зони визначається також стравохідним кліренсом (Rogers et al., 2022; Marchetti et al., 2024). При рефлюксовому фенотипі неефективна або фрагментована перистальтика подовжує контакт кислоти, пепсину й жовчних кислот зі слизовою оболонкою, посилюючи ризик езофагіту та симптомів рефлюксу (Koop et al., 2023; Berger et al., 2024). При обструктивному фенотипі порушення перистальтики й підвищений опір EGJ зумовлюють затримку вмісту в стравоході та регургітацію (Rogers et al., 2022; Koop et al., 2023). Отже, перистальтика є спільною функціональною ланкою, яка визначає

клінічні прояви обох типів дисфункції EGJ (Rogers et al., 2022; Berger et al., 2024; Marchetti et al., 2024). Секреторно-біохімічний склад рефлюктату визначає тяжкість наслідків при недостатності бар'єрної функції EGJ. Кислий рефлюкс переважно пов'язаний із HCl і пепсином, тоді як слабокислий або некислий рефлюкс може містити пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин і панкреатичні ферменти (Shi et al., 2022; Li et al., 2022). У таких умовах симптоми та ушкодження слизової оболонки можуть зберігатися навіть за умов зниженої кислотності, що пояснює клінічну значущість змішаного й біліарного рефлюксу (Vaezi et al., 1995; Shi et al., 2022; Wu et al., 2026). Функціональний стан антрально-пілоричного комплексу може впливати на обидва фенотипи дисфункції гастроєзофагеальної зони. Затримка спорожнення шлунка, підвищений внутрішньошлунковий тиск або пілорична дисфункція можуть збільшувати навантаження на EGJ і сприяти рефлюксу (Goyal et al., 2019; Zheng et al., 2022; Na et al., 2025). Водночас недостатність пілоричного бар'єра може полегшувати дуоденогастральний рефлюкс, змінюючи хімічний склад шлункового вмісту й підвищуючи частку жовчних кислот у рефлюктаті (Nur et al., 2021; Na et al., 2025).

Отже, порушення гастроєзофагеальної зони мають два принципово різні фізіологічні напрями. Перший – рефлюксний, пов'язаний із некомпетентністю антирефлюксного бар'єра, при якому шлунковий вміст надмірно легко потрапляє у стравохід. Другий – функціонально-обструктивний, пов'язаний із недостатнім відкриттям або релаксацією EGJ, при якому порушується антеградний транспорт болуса до шлунка. Ахалазія є ключовою моделлю такого обструктивного фенотипу, тоді як грижа стравохідного отвору діафрагми й неспроможність фізіологічної кардії відображають переважно рефлюксний варіант дисфункції. Клініко-фізіологічна інтерпретація цих станів потребує одночасної оцінки сфінктерного тону, перистальтики, кліренсу, складу рефлюктату, антрально-пілоричної моторики та клінічного фенотипу пацієнта. Основні патофізіологічні ланки взаємозв'язку між секреторною активністю шлунка, тонусом сфінктерних зон і функціональними порушеннями гастроєзофагеальної зони подано в табл. 1.5.1.

Таблиця 1.5.1 Основні патофізіологічні ланки порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони

Ланка	Фізіологічна роль	Основні порушення	Наслідки для гастроєзофагеальної зони	Джерела
Нижній стравохідний сфінктер	Формує внутрішній компонент антирефлюксного бар'єра	Гіпотонія LES, транзиторні релаксації, недостатнє відновлення тону	Неспроможність фізіологічної кардії, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс	Tack & Pandolfino, 2018; Rosen & Winters, 2023; Argüero & Sifrim, 2024
Діафрагмальний компонент EGJ	Підсилює LES як зовнішній сфінктерний механізм	Роз'єднання LES і ніжок діафрагми при хітальній грижі	Ослаблення антирефлюксного бар'єра, підвищення кислотної експозиції стравоходу	Mittal & Vaezi, 2020; Thota et al., 2021; Kayali et al., 2024
Перистальтика стравоходу	Забезпечує антеградний транспорт болуса й очищення стравоходу	Неефективна або фрагментована моторика	Подовження контакту рефлюктату зі слизовою оболонкою; при ахалазії – затримка болуса	Ribolsi et al., 2020; Mittal & Vaezi, 2020; Zhang et al., 2021
Функціональна обструкція EGJ / ахалазія	У нормі EGJ відкривається під час ковтання	Недостатня релаксація LES, підвищений опір EGJ, відсутність або дезорганізація перистальтики	Дисфагія, затримка стравохідного вмісту, регургітація; після лікування можливий рефлюкс	Yadlapati et al., 2021; Jia et al., 2023; Hajj Ali et al., 2025

Секреторно-біохімічний склад рефлюктату	Визначає хімічні властивості шлункового вмісту	НСІ, пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин, панкреатичні ферменти	Ушкодження слизової оболонки, змішаний або біліарний рефлюкс	Ramsay & Carr, 2011; Engevik et al., 2020; Goswami, 2022, Hirschowitz, 1999; Heda et al., 2023; Li et al., 2025, Kaunitz, 1999; Allen & Flemström, 2005; Niv & Banić, 2014
Антрально-пілоричний комплекс	Регулює евакуацію шлункового вмісту й обмежує дуоденогастральний рефлюкс	Затримка спорожнення, пілорична дисфункція	Підвищення внутрішньошлункового тиску, домішка жовчних кислот до рефлюктату	Bajwa et al., 2023; Rosen & Winters, 2023; Lechien et al., 2026; Goyal et al., 2019; Huang et al., 2022; Shi et al., 2022

1.6. Методи оцінки секреторно-моторного стану гастроєзофагеальної зони

Оцінка секреторно-моторного стану гастроєзофагеальної зони потребує поєднання методів, які характеризують анатомічну будову EGJ, тонус сфінктерних зон, перистальтику стравоходу, кислотну та некислотну експозицію, склад рефлюктату, стан слизової оболонки та евакуаторну функцію шлунка. Жоден окремий метод не дає повної характеристики цієї зони, оскільки рефлюксні й обструктивні порушення можуть мати різні механізми: недостатність антирефлюксного бар'єра, порушення кліренсу, зміну хімічного складу рефлюктату або функціональну обструкцію EGJ (Tack & Pandolfino, 2018; Gyawali et al., 2024; Vayal-Veetil & Gyawali, 2025).

Ендоскопічне дослідження дає змогу оцінити стан слизової оболонки стравоходу й шлунка, наявність ерозивного езофагіту, стравоходу Барретта, хітальної грижі, гастриту, ознак дуоденогастрального рефлюксу та інших структурних змін. Водночас нормальна ендоскопічна картина не виключає патологічного рефлюксу або функціонального моторного розладу, тому ендоскопія має поєднуватися з функціональними методами оцінки (Katz et al., 2022; Gyawali et al., 2024; Fuchs et al., 2024).

Високороздільна манометрія є основним методом оцінки моторики стравоходу та функції EGJ (Carlson et al., 2020; Stepanov, Prolom, & Tarabarov, 2024; Stepanov et al., 2025). Вона дозволяє визначити тиск і релаксацію нижнього стравохідного сфінктера, інтегровану релаксацію EGJ, перистальтичну цілісність, скоротливу силу, внутрішньоболіусний тиск і тип моторного порушення (Fox et al., 2021; Stepanov et al., 2025). Для діагностики ахалазії, функціональної обструкції EGJ та інших моторних розладів манометрія має особливе значення, оскільки дає змогу відрізнити обструктивний фенотип від рефлюксного (Riccio et al., 2022; Stepanov et al., 2025; Elmakki et al., 2024). При ахалазії провідними критеріями є порушення релаксації LES/EGJ і патологічна організація перистальтики, тоді як

при GERD частіше оцінюють гіпотонію LES, неефективну перистальтику та порушення кліренсу (Fox et al., 2021; Riccio et al., 2022).

pH-моніторинг і багатоканальна внутрішньопросвітна імпеданс-pH-метрія є ключовими методами об'єктивної оцінки гастроезофагеального рефлюксу (Katz et al., 2022; Gyawali et al., 2024; Stepanov & Budzak, 2025). pH-моніторинг визначає кислотну експозицію стравоходу, тоді як імпеданс-pH-метрія дозволяє реєструвати кислотні, слабокислі й некислотні рефлюксні епізоди, їх висоту, тривалість, зв'язок із симптомами та ефективність кліренсу (Gyawali et al., 2024; Vayal-Veettil & Gyawali, 2025; Stepanov & Budzak, 2025). Це особливо важливо у пацієнтів із симптомами на тлі кислотосупресивної терапії, позастравохідними проявами або підозрою на змішаний рефлюктат (Yang et al., 2024; Stepanov & Budzak, 2025).

Рентгеноскопія стравоходу з часовою оцінкою пасажу барію (timed barium esophagram) і FLIP-панометрія доповнюють манометричну оцінку (Jain et al., 2022). Рентгеноскопія стравоходу з часовою оцінкою пасажу барію дозволяє оцінити затримку контрасту в стравоході та ефективність болюсного транспорту через EGJ, що особливо важливо при ахалазії та функціональній обструкції EGJ (Acharya et al., 2021; Wessels et al., 2026). FLIP-панометрія характеризує розтяжність EGJ і механічну відповідь сфінктерної зони на розтягнення: знижена розтяжність частіше відповідає обструктивному фенотипу, тоді як надмірна прохідність або знижений опір можуть бути пов'язані з рефлюксним фенотипом (Arndorfer et al., 2024; Fass et al., 2025).

Оцінка хіатальної грижі потребує поєднання ендоскопічних, рентгенологічних і функціональних критеріїв (Stasyshyn et al., 2019). Важливо визначати не лише сам факт грижі, а й її тип, розмір, вплив на просторову взаємодію LES і діафрагмального компоненту, а також зв'язок із рефлюксною експозицією та порушенням болюсного транспорту (Fuchs et al., 2024). Такий підхід дозволяє краще оцінити внесок хіатальної грижі у формування недостатності антирефлюксного бар'єра (Kayali et al., 2024; Estremera-Arévalo et al., 2025).

Оцінка пілоричного сфінктера та антрально-пілоричної моторики має значення тоді, коли рефлюксні порушення можуть бути пов'язані із затримкою

шлункового спорожнення або дуоденогастральним рефлюксом (Malik et al., 2015; Saadi et al., 2018). Порушення пілоричної розтяжності, підвищений пілоричний опір або некоординована антрально-пілорична моторика можуть змінювати внутрішньошлунковий тиск і сприяти домішці жовчних кислот до шлункового вмісту (Desprez et al., 2021; Zheng et al., 2022; Brunner et al., 2023).

Біохімічна оцінка рефлюктату, слини та шлункового соку доповнює інструментальні методи, оскільки дозволяє характеризувати не лише факт рефлюксу, а й його агресивність (Rudenko et al., 2004; Stepanov et al., 2015). До потенційно значущих показників належать рН, пепсин, жовчні кислоти, NOx, глікопротеїни, фукоза, сіалові кислоти, кальцій та інші компоненти, пов'язані зі станом слизового бар'єра, секреторною активністю й рефлюкс-асоційованим ушкодженням. Такі показники особливо важливі при слабокислому, некислотному, змішаному або позастравохідному рефлюксі (Krause et al., 2024; Lechien et al., 2026).

Слинні біомаркери розглядають як неінвазивний спосіб оцінки рефлюкс-асоційованих змін (Navazesh, 1993; Bellagambi et al., 2020). Слина може містити пепсин, жовчні кислоти, електроліти, муцини, білки та інші компоненти, які відображають контакт слизових оболонок із рефлюктатом (Nunes et al., 2015; Guo et al., 2020; Xu et al., 2025). Однак інтерпретація слинних показників залежить від методики забору, часу відносно симптомів або прийому їжі, умов зберігання, аналітичного методу та клінічного фенотипу пацієнта (Navazesh, 1993; Bellagambi et al., 2020; Xu et al., 2025).

Оцінка жовчних кислот має значення при підозрі на дуоденогастральний або дуоденогастроєзофагеальний рефлюкс (Stein et al., 1999; Basnayake et al., 2021; Livzan et al., 2023). Їхнє визначення в шлунковому вмісті, слині або інших біологічних зразках може допомагати пояснити симптоми, які не повністю відповідають кислотній експозиції, оскільки жовчні кислоти змінюють агресивність шлункового вмісту та можуть ушкоджувати слизовий бар'єр (Chen et al., 2013; Latorre-Rodríguez et al., 2026).

Методична оцінка секреторно-біохімічного стану має враховувати стандартизацію преаналітичного етапу. Для слини важливі умови забору, стимульований або нестимульований характер зразка, час доби, вплив їжі, медикаментів і гігієнічних процедур. Для шлункового соку важливі умови отримання матеріалу, локалізація забору, вплив лікування, рН середовища й можливість домішки дуоденального вмісту. Без стандартизації ці чинники можуть істотно впливати на результати дослідження (Navazesh, 1993; Bellagambi et al., 2020; Xu et al., 2025).

Клініко-лабораторна інтерпретація біомаркерів потребує використання коректних референтних інтервалів, оцінки розподілу даних і відповідних статистичних методів (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010; Ozarda, 2016). Для біологічних рідин характерна значна міжіндивідуальна варіабельність, тому доцільно враховувати не тільки середні значення, а й медіану, квартилі, діапазон, характер розподілу та клінічно значущі відмінності між групами (Habibzadeh, 2024; Ranganathan, 2021). Це особливо важливо при порівнянні військових і цивільних когорт, підгруп за типом грижі або ахалазії та пацієнтів із різними функціональними фенотипами EGJ (Gray et al., 2022; Ranganathan, 2021).

Отже, оцінка секреторно-моторного стану гастроезофагеальної зони має бути комплексною. Ендоскопія визначає структурні зміни слизової оболонки й EGJ; HRM характеризує моторику та релаксацію LES/EGJ; рН-імпеданс оцінює кислотний, слабокислий і некислотний рефлюкс; timed barium esophagram відображає спорожнення стравоходу; FLIP визначає розтяжність і механічну відповідь EGJ; біохімічні показники слини й шлункового соку характеризують агресивність рефлюктату та стан слизового бар'єра. Саме поєднання цих методів дозволяє розмежувати рефлюксний фенотип, пов'язаний із недостатністю антирефлюксного бар'єра, та функціонально-обструктивний фенотип, пов'язаний із порушенням відтоку через EGJ, зокрема при ахалазії.

Висновки до розділу 1

Гастроезофагеальна зона є інтегрованою анатомо-функціональною системою, у якій взаємодіють сфінктерний, моторний, секреторний і слизово-

бар'єрний компоненти. Її функціональний стан визначається компетентністю езофагогастрального з'єднання, тонусом нижнього стравохідного сфінктера, діафрагмальною підтримкою, ефективністю стравохідного кліренсу, моторикою шлунка та хімічним складом шлункового вмісту.

Порушення функції езофагогастрального з'єднання доцільно розглядати у двох основних напрямках: як рефлюксний фенотип, пов'язаний із недостатністю антирефлюксного бар'єра, та як функціонально-обструктивний фенотип, пов'язаний із підвищеним опором EGJ, недостатньою релаксацією нижнього стравохідного сфінктера або порушенням антеградного транспорту болуса до шлунка.

Рефлюксний фенотип формується внаслідок гіпотонії нижнього стравохідного сфінктера, транзиторних релаксацій LES, хітальної грижі, роз'єднання LES і діафрагмального компонента, підвищеної розтяжності EGJ або порушення стравохідного кліренсу. Клінічні наслідки такого стану залежать не лише від частоти рефлюксних епізодів, а й від складу рефлюктату, тривалості його контакту зі слизовою оболонкою та ефективності захисних механізмів.

Моторно-обструктивний фенотип найбільш чітко представлений при ахалазії. Для неї характерні порушення релаксації нижнього стравохідного сфінктера, підвищений опір у зоні EGJ, відсутність або дезорганізація перистальтики та недостатнє спорожнення стравоходу. Ахалазія є важливою моделлю для розуміння того, що одна й та сама зона може бути залучена як до обструкції, так і до рефлюксу після зниження сфінктерного опору.

Секреторно-біохімічний компонент визначає ушкоджувальний потенціал рефлюктату. Кислотність, пепсин, жовчні кислоти, панкреатичні ферменти, NOx, муцини, глікопротеїни та інші компоненти біологічних рідин відображають стан шлункової секреції, слизово-бікарбонатного бар'єра, дуоденогастрального рефлюксу та місцевої запально-оксидативної відповіді. Тому оцінка гастроезофагеальних порушень лише за рівнем кислотності є недостатньою.

Слизово-епітеліальний захист визначає стійкість тканин до рефлюкс-асоційованого ушкодження. Слизово-бікарбонатний шар, муцини, глікопротеїни,

епітеліальна регенерація, мікроциркуляція, простагландини, NO-залежні механізми, слина та стравохідний кліренс зменшують ушкоджувальний вплив агресивних компонентів рефлюктату.

Моторний компонент є спільною функціональною ланкою для рефлюксних та функціонально-обструктивних порушень. Ефективна перистальтика забезпечує болусний транспорт і очищення стравоходу від рефлюктату, тоді як її порушення сприяє дисфагії, затримці вмісту або подовженню контакту агресивних компонентів зі слизовою оболонкою. Антрально-пілорична моторика додатково впливає на внутрішньошлунковий тиск, шлункове спорожнення та ймовірність дуоденогастрального рефлюксу.

Найбільш обґрунтованою є комплексна оцінка гастроезофагеальної зони, яка поєднує структурні, моторно-сфінктерні, рефлюксометричні та біохімічні показники. Ендоскопія, манометрія, рН-імпедансометрія, методи оцінки стравохідного спорожнення, FLIP-панометрія, а також аналіз слини й шлункового соку дозволяють повніше охарактеризувати як рефлюксний, так і моторно-дискоординаційний механізм з функціонально обструктивним фенотипом порушень.

Отже, літературні дані підтверджують необхідність інтегрованого аналізу трьох блоків: моторно-сфінктерного, секреторно-біохімічного та слизово-бар'єрного. Саме такий підхід є підставою для подальшого дослідження тонуусу сфінктерних зон, показників слини та шлункового соку при хіатальних грижах, ахалазії та їхніх клінічних підгрупах.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дисертаційна робота, включаючи формування вибірки, клініко-лабораторне обстеження, забір біологічного матеріалу, лабораторні вимірювання, обробку та аналіз отриманих даних, була виконана на базі ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у межах договору про співробітництво з Дніпровським національним університетом імені Олеся Гончара № 1-23 від 11.01.2023 р.

Дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» за темами: «Вивчити особливості ускладненого перебігу кил стравохідного отвору діафрагми, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу та удосконалити методи їх хірургічної корекції з застосуванням ендолапароскопічних технологій» (№ держреєстрації 0119U102471, 2020–2022 рр.) та «Вивчити анатомо-топографічні і функціональні порушення кардії з урахуванням факторів, пов'язаних з наслідками воєнних дій, удосконалити методи їх діагностики і способи ендолапароскопічної корекції при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії стравоходу» (№ держреєстрації 0123U100351, 2023–2024 рр.).

Усі етапи дослідження проводилися з дотриманням принципів біоетики, прав, безпеки, гідності та конфіденційності учасників дослідження. Дослідження відповідало положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації в редакції 2024 року Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень за участю людини (World Medical Association, 2025), Конвенції про права людини та біомедицину (Council of Europe, 1997), а також принципам належної клінічної практики ICH GCP E6(R3) (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH], 2025).

Клініко-лабораторні обстеження, забір біологічного матеріалу, обробка та аналіз отриманих даних проводилися відповідно до затвердженого протоколу дослідження та чинних нормативно-правових вимог України щодо проведення біомедичних досліджень і роботи комісій з питань етики (Ministry of Health of

Ukraine, 2009). Усі процедури виконувалися із мінімізацією можливого дискомфорту для пацієнтів і без застосування втручань, що виходили за межі затвердженого протоколу дослідження.

Проведення дисертаційної роботи було погоджено Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» згідно з протоколом № 2 від 21.05.2026 р. (ДОДАТОК Б).

Під час підготовки дисертаційної роботи як допоміжні засоби використовувалися мовні генеративні моделі. Вони застосовувалися для мовностилістичного редагування, граматичної перевірки, уніфікації термінології. Усі фрагменти, під час підготовки яких застосовувалися мовні генеративні моделі, були перевірені та відредаговані авторкою особисто. Наукові положення, результати, висновки та практичні рекомендації є власним інтелектуальним внеском авторки.

2.1 Дизайн дослідження

Дослідження виконано як одноцентрове обсерваційне порівняльне клініко-лабораторне дослідження. Його метою було комплексне оцінювання секреторної активності слизової оболонки шлунка, біохімічного складу шлункового соку і слини, а також функціонального стану сфінктерних зон езофагогастродуоденальної ділянки у пацієнтів із порушеннями гастроезофагеальної зони.

До дослідження було включено 265 осіб, яких розподілили на три основні групи: контрольну групу – 31 особа, групу пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми – 165 осіб та групу пацієнтів з ахалазією кардії – 69 осіб.

У межах основних клінічних груп пацієнтів із різними захворюваннями гастроезофагеальної зони проводили додаткову стратифікацію. Пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми розподіляли за анатомічним типом грижі та військово-цивільним статусом. Пацієнтів з ахалазією кардії стратифікували відповідно до типу ахалазії та військово-цивільного статусу. Така структура дослідження забезпечила можливість порівняння як між основними нозологічними групами, так і між окремими клінічними підгрупами.

Усім учасникам дослідження виконували клінічне обстеження. Біохімічний аналіз шлункового соку і слини та манометричне дослідження сфінктерного апарату езофагогастроуденальної зони проводили відповідно до клінічної доцільності, завдань дослідження та наявності валідних вимірювань. Кількість спостережень для окремих показників могла відрізнятись, оскільки не всі обстежені мали повний набір біохімічних і манометричних даних. У зв'язку з цим у таблицях результатів наведено фактичне n для відповідних показників, груп або підгруп.

Критеріями включення до дослідження були: підтверджений діагноз грижі стравохідного отвору діафрагми або ахалазії кардії; можливість проведення клінічного, біохімічного та/або манометричного обстеження; відповідність умовам протоколу дослідження; надання інформованої згоди на участь у дослідженні. До контрольної групи включали осіб без клінічно значущих ознак порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони.

Критеріями виключення були: відмова від участі у дослідженні; гострі запальні, онкологічні або тяжкі декомпенсовані соматичні захворювання; попередні оперативні втручання на стравоході або шлунку, які могли вплинути на моторну чи секреторну функцію верхніх відділів травного тракту; прийом лікарських препаратів, здатних суттєво змінювати кислотність, секрецію шлункового соку або моторику езофагогастральної зони, якщо їхній вплив неможливо було врахувати при інтерпретації результатів; неповні або технічно непридатні дані лабораторного чи манометричного дослідження.

Для уніфікованого представлення результатів використовували такі скорочення: К – контрольна група; ГСОД – грижі стравохідного отвору діафрагми; АК – ахалазія кардії; ГСОД-А – аксіальні грижі; ГСОД-П – параезофагеальні грижі; АК-1, АК-2, АК-3 – ахалазія I, II та III типів відповідно; індекси Ц і В позначали відповідно цивільних осіб і військовослужбовців.

2.2. Рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки

Для оцінки стану фізіологічної кардії, анатомо-топографічних особливостей езофагогастрального переходу та встановлення діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. Дослідження включало оглядову рентгеноскопію та рентгенографію із застосуванням сульфату барію (код АТС V08BF02) на апараті OPERA T90 CEX.

Порошок сульфату барію розводили теплою водою відповідно до протоколу дослідження з отриманням контрастної суспензії об'ємом 200 мл. Рентгеноскопію проводили з динамічною оцінкою пасажу контрастної речовини через стравохід, езофагогастральний перехід, шлунок і дванадцятипалу кишку; у ході дослідження виконували прицільні рентгенограми.

Під час дослідження оцінювали положення та функціональний стан езофагогастрального переходу, наявність гриж стравохідного отвору діафрагми, порушення прохідності, затримку контрасту, особливості спорожнення стравоходу та ознаки моторно-обструктивних розладів, зокрема ахалазії стравоходу. Для характеристики анатомо-функціональних порушень фізіологічної кардії застосовували стандартні та функціонально орієнтовані прийоми рентгенологічної оцінки пасажу контрасту (Oude Nijhuis et al., 2020; Fass et al., 2025).

2.3. Езофагогастродуоденоскопія та забір шлункового соку

Езофагогастродуоденоскопію виконували у відділенні мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України” за допомогою фіброгастроскопа OLYMPUS GIF Q-20 (Японія) та відеогастроскопа PENTAX EG-290 Кр (Японія).

Дослідження проводили натще після стандартної підготовки пацієнта. Під час езофагогастродуоденоскопії проводили візуальну оцінку слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, стану кардіального змикання, наявності ознак рефлюкс-асоційованих змін, гриж стравохідного отвору діафрагми або порушення прохідності езофагогастрального переходу.

Базальну порцію шлункового соку для біохімічного аналізу забирали під час езофагогастродуоденоскопії шляхом аспірації вмісту шлунка через інструментальний канал ендоскопа у стерильну ємність. Отриманий матеріал використовували для визначення об'єму шлункового соку, рН, пепсину, глікопротеїнів, жовчних кислот, загального кальцію, метаболітів оксиду азоту, нейрамінової кислоти, фукози та глікозаміногліканів.

2.4. Забір слини

Слину збирали вранці натще, до проведення інструментальних досліджень та до прийому їжі. Перед забором матеріалу пацієнтам рекомендували утриматися від їжі, напоїв, жувальної гумки, куріння та гігієнічних процедур порожнини рота щонайменше за 60 хвилин до дослідження. Такий підхід дозволяв мінімізувати вплив харчових чинників, механічної стимуляції та переданалітичної варіабельності на біохімічний склад зразків.

Для дослідження використовували нестимульовану змішану слину. Забір проводили у спокійних умовах, без стимуляції слиновиділення. Пацієнт перебував у положенні сидячи; після короткого періоду спокою слина накопичувалася в порожнині рота та збиралася методом пасивного спльовування у стерильну ємність. Умови забору слини, зокрема час доби, відсутність стимуляції та тип зразка, стандартизували для всіх учасників дослідження, оскільки ці чинники можуть впливати на концентрацію саліваційних біомаркерів (Navazesh, 1993; Bellagambi et al., 2020).

Якщо перед забором проводили полоскання ротової порожнини водою, цю процедуру виконували однаково для всіх учасників відповідної групи з подальшим коротким періодом спокою. Отриману слину використовували для визначення об'єму, рН, пепсину, глікопротеїнів, загального кальцію, метаболітів оксиду азоту та жовчних кислот.

2.5 Біохімічні методи

2.5.1 Визначення рН слини та шлункового соку

Водневий показник (рН) змішаної нестимульованої слини та шлункового соку визначали потенціометричним методом із використанням цифрового рН-метра PL-700 (GOnDO Electronic Co., Ltd., Taiwan).

Перед початком вимірювань прилад калібрували за двома стандартними буферними розчинами з рН 7,00 та рН 4,01 відповідно до інструкції виробника. Після кожного етапу калібрування електрод промивали дистильованою водою та висушували фільтрувальним папером.

Для дослідження використовували базальні порції шлункового соку та змішану нестимульовану слину, отриману натще. Вимірювання проводили безпосередньо після отримання біологічного матеріалу при кімнатній температурі. Скляний комбінований електрод занурювали у досліджуваний зразок до повного покриття чутливої мембрани. Після стабілізації показників на дисплеї приладу реєстрували значення рН.

Між вимірюваннями електрод промивали дистильованою водою для запобігання контамінації проб. Усі дослідження проводили щонайменше у двох повторностях із подальшим усередненням отриманих результатів.

Результати подавали у стандартних одиницях рН.

2.5.2 Визначення концентрації пепсину

Концентрацію пепсину в біологічних рідинах визначали колориметричним методом за кількістю продуктів гідролізу білкового субстрату з використанням калібрувального графіка. Метод ґрунтувався на визначенні тирозину та триптофану, що утворювалися внаслідок протеолітичної дії пепсину на субстрат за методикою (Rudenko et al., 2004).

Дослідження проводили у базальній порції шлункового соку. Перед аналізом зразки центрифугували та розводили 0,02 N розчином хлористоводневої кислоти залежно від кислотності шлункового вмісту у 10–20 разів.

Як субстрат використовували 2 % розчин ліофілізованого бичачого гемоглобіну. У дослідні пробірки вносили по 1 мл субстрату та інкубували протягом 5 хвилин при температурі 37°C. Після цього до дослідних проб додавали 0,2 мл досліджуваного шлункового соку, а до контрольних – 0,2 мл дистильованої води. Інкубацію продовжували протягом 10 хвилин при температурі 37°C.

Для припинення ферментативної реакції до кожної проби додавали по 5 мл 5 % розчину трихлороцтової кислоти. Після 5-хвилинної експозиції вміст пробірок фільтрували через беззольні фільтри.

До 2,5 мл фільтрату додавали 5 мл 0,5 N розчину NaOH та 1,5 мл реактиву Фоліна, розведеного у співвідношенні 1:2. Після інкубації протягом 10 хвилин інтенсивність забарвлення визначали фотоколориметрично при довжині хвилі 630–670 нм у кюветах з оптичною довжиною шляху 5 мм.

Калібрувальний графік будували за стандартними розчинами L-тироzinу та L-триптофану. За величиною оптичної щільності визначали кількість продуктів гідролізу, еквівалентну концентрації пепсину у пробі.

Концентрацію пепсину розраховували за формулою:

$$C = \frac{A \times K \times 5 \times B}{1000}$$

де:

C – концентрація пепсину у шлунковому соці (мг/мл);

A – кількість амінокислот, визначена за калібрувальним графіком (мкг);

K – коефіцієнт перерахунку для гемоглобінового субстрату (0,0669);

5 – коефіцієнт перерахунку на 1 мл шлункового соку;

B – кратність розведення досліджуваного зразка;

1000 – коефіцієнт перерахунку мкг у мг.

Результати подавали у мг/мл відповідно до оригінального протоколу методики. Концентрацію пепсину у шлунковому соці подавали у мг/мл, у слині – у мкг/мл. Для зіставлення показників враховували співвідношення: 1 мг/мл = 1000 мкг/мл.

2.5.3 Визначення концентрації глікопротеїнів

Слизоутворювальну функцію шлунка оцінювали шляхом визначення концентрації глікопротеїнів у шлунковому соці та змішаній слині колориметричним методом у модифікації Ledvina за методичними рекомендаціями (Rudenko et al., 2004). Метод ґрунтувався на визначенні тирозину, що входить до складу глікопротеїнів шлункового слизу.

Для дослідження використовували базальні порції шлункового соку. Попередньо профільтровані зразки, залежно від кислотності та характеру шлункової секреції, розводили дистильованою водою у 2–5 разів.

До 0,5 мл розведеного шлункового соку додавали 5 мл дистильованої води та 2 мл 20 % розчину сульфосаліцилової кислоти. Через 10 хвилин отриманий розчин фільтрували. До 5 мл фільтрату додавали 1 мл фосфоровольфрамкової кислоти та витримували протягом 15 хвилин. Після цього проби центрифугували при 1000 об/хв упродовж 30 хвилин.

Надосадову рідину видаляли, а осад висушували на фільтрувальному папері. Осад розчиняли у 2 мл 0,1 N розчину NaOH, після чого додавали 1,3 мл 10 % розчину NaOH та 0,5 мл реактиву Фоліна. Через 10 хвилин інтенсивність забарвлення визначали фотоколориметрично при довжині хвилі 630 нм у кюветах з оптичною довжиною шляху 10 мм.

Калібрувальний графік будували за стандартними розчинами L-тирозину. Концентрацію глікопротеїнів визначали за величиною оптичної щільності дослідних проб відносно калібрувального графіка.

Розрахунок концентрації глікопротеїдів проводили за формулою:

$$D = \frac{A \times 2 \times B}{1000}$$

де:

D – концентрація глікопротеїдів у шлунковому соці (мг/мл);

A – кількість тирозину, визначена за калібрувальним графіком (мкг);

2 – коефіцієнт перерахунку з 0,5 мл шлункового соку на 1 мл;

B – кратність розведення досліджуваного зразка;

1000 – коефіцієнт перерахунку мкг у мг.

Результати подавали у вигляді умовної концентрації глікопротеїдів у мг/мл відповідно до оригінального протоколу методики для шлункового соку та слини відповідно.

2.5.4 Визначення концентрації жовчних кислот

Сумарну концентрацію жовчних кислот у біологічних рідинах визначали колориметричним методом Reinhold–Wilson у модифікації Руденко та ін. (Rudenko et al., 2004). Метод ґрунтувався на реакції жовчних кислот із фурфуролом у присутності концентрованої сірчаної кислоти з утворенням забарвленого комплексу.

Для дослідження використовували базальні порції шлункового соку. Зразки попередньо розводили дистильованою водою залежно від інтенсивності забарвлення у співвідношенні від 1:10 до 1:50.

До 1 мл досліджуваного шлункового соку додавали 1 мл 90 % етилового спирту, після чого проби ретельно перемішували та центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хвилин. До 1 мл супернатанту додавали 1 мл свіжоприготованого 0,9 % розчину фурфуролу та 16 мл концентрованої сірчаної кислоти. Проби перемішували, герметично закривали гумовими пробками та інкубували на водяній бані при температурі 70°C упродовж 8 хвилин.

Після інкубації проби охолоджували у проточній воді протягом 2 хвилин. Оптичну щільність визначали фотоколориметрично при довжині хвилі 630 нм у кюветах із товщиною шару 0,5 см. Як розчин порівняння використовували 16 N розчин сірчаної кислоти.

Калібрувальний графік будували за стандартними розчинами холевої кислоти. Концентрацію жовчних кислот визначали за величиною оптичної щільності дослідних проб відносно калібрувального графіка.

Розрахунок концентрації жовчних кислот проводили за формулою:

$$H = A \times 2 \times B \times K$$

де:

Н – концентрація жовчних кислот у біологічних рідинах, ммоль/л;

А – концентрація холевої кислоти, визначена за калібрувальним графіком, мг/мл;

2 – коефіцієнт перерахунку, пов'язаний із розведенням зразка етиловим спиртом;

В – кратність попереднього розведення шлункового соку дистильованою водою;

К – коефіцієнт перерахунку з мг/мл у ммоль/л для холевої кислоти, 2,55.

Результати подавали у ммоль/л. Наявність жовчних кислот у шлунковому соці розглядали як біохімічний показник дуоденогастрального рефлюксу; у контрольних зразках вони, як правило, не визначаються або виявляються у мінімальних концентраціях. Жовчні кислоти визначали як у шлунковому соці так і в нестимульованій змішаній слині. Концентрацію жовчних кислот наведено в мкмоль/л, оскільки досліджувані значення перебувають у мікромольному діапазоні, оскільки використання цієї одиниці забезпечує коректне та зручне подання біохімічних результатів.

2.5.6 Визначення концентрації сіалових кислот

Концентрацію сіалових (нейрамінових) кислот визначали колориметричним методом Warren із використанням тіобарбітурової кислоти. Метод ґрунтувався на утворенні забарвленого комплексу сіалових кислот із тіобарбітуровою кислотою після попереднього кислотного гідролізу глікопротеїнів (Stepanov et al., 2015).

Для дослідження використовували шлунковий сік.. До 1 мл біологічної рідини додавали 2 мл 96 % етилового спирту з подальшим центрифугуванням при 1500 об/хв упродовж 10-15 хвилин. Надосадову рідину видаляли, а до осаду додавали 1 мл 0,2 N сірчаноокислого реактиву. Проби герметично закривали та піддавали кислотному гідролізу у киплячій водяній бані протягом 1 години.

Після охолодження 0,4 мл гідролізату переносили у чисту пробірку та додавали 0,6 мл 0,48 % розчину йодної кислоти у 0,125 N H₂SO₄. Проби інкубували

протягом 20 хвилин при температурі 22-25°C. Далі додавали 1 мл 2 % розчину арсеніту натрію у 0,5 N HCl до зникнення жовто-коричневого забарвлення.

Після цього у пробірки вносили 4 мл 1,44 % розчину тіобарбітурової кислоти з рН 9,0 та інкубували у киплячій водянній бані протягом 15 хвилин. Після охолодження до проб додавали 4 мл n-бутанолу, ретельно перемішували та залишали для розділення фаз.

Верхню органічну фазу відбирали та визначали її оптичну щільність фотокolorиметрично при довжині хвилі 540 нм у кюветах з оптичною довжиною шляху 10 мм. Контрольну пробу готували аналогічно, замінюючи гідролізат дистильованою водою.

Концентрацію сіалових кислот розраховували за формулою:

$$C = \Delta E \times 542,4,$$

де:

C – концентрація сіалових кислот;

ΔE – різниця між оптичною щільністю дослідної та контрольної проб;

542,4 – коефіцієнт перерахунку.

Результати подавали у ммоль/л. Показник використовували для характеристики вмісту сіалових кислот у складі глікопротеїнів шлункового соку та оцінки слизового компонента секрету.

2.5.7 Визначення концентрації фукози

Концентрацію фукози визначали колориметричним методом Dische у модифікації. Метод ґрунтувався на утворенні забарвлених продуктів взаємодії L-фукози із сірчаноокислим реактивом та соляноокислим цистеїном із подальшим фотометричним визначенням (Stepanov et al., 2015).

Для дослідження використовували шлунковий сік. До 1 мл зразку додавали 2 мл 96 % етилового спирту та центрифугували при 1500 об/хв упродовж 10–15 хвилин. Надосадову рідину видаляли, а до осаду додавали 1 мл 0,1 N розчину NaOH.

Після цього до проб додавали 4,5 мл охолодженого сірчаноокислого реактиву. Аналогічну кількість реактиву вносили у стандартні розчини L-фукози. Проби інкубували у киплячій водяній бані протягом 10 хвилин.

Після охолодження до проб додавали 0,1 мл 3 % розчину солянокислого цистеїну та витримували при кімнатній температурі протягом 1 години. Оптичну щільність визначали фотоколориметрично у кюветах з оптичною довжиною шляху 10 мм при довжинах хвиль 400 та 440 нм.

Для підвищення специфічності реакції розраховували різницю екстинкцій при 400 і 440 нм, що дозволяло мінімізувати вплив гексоз і пентоз на результати дослідження. Контрольною пробою слугувала дистильована вода.

Калібрувальний графік будували за стандартними розчинами L-фукози. Концентрацію фукози розраховували за формулою:

$$C = \Delta E \times 620,5$$

де:

C – концентрація фукози

ΔE – різниця між екстинкціями дослідної проби при 400 та 440 нм;

620,5 – коефіцієнт перерахунку.

Результати подавали у ммоль/л. Показник використовували для характеристики вмісту фукозовмісних компонентів шлункових глікопротеїнів.

2.5.8 Визначення концентрації гексозамінів

Концентрацію гексозамінів у шлунковому соці визначали колориметричним методом Morgan–Elson. Метод ґрунтувався на кислотному гідролізі глікопротеїнів із подальшим утворенням забарвленого комплексу гексозамінів з ацетилацетоновим реактивом та реактивом Ерліха (Stepanov et al., 2015).

Для дослідження використовували шлунковий сік. До 1 мл зразку додавали 2 мл 96 % етилового спирту та центрифугували при 1500 об/хв упродовж 10–15 хвилин. Надосадову рідину видаляли, а до осаду додавали 1 мл 8 N HCl.

Пробірки закривали повітряним холодильником та проводили кислотний гідроліз у киплячій водяній бані протягом 4 годин. Після завершення гідролізу

проби охолоджували, нейтралізували 3 N NaOH до слабколужної реакції та доводили дистильованою водою до кінцевого об'єму 5 мл.

До 1 мл нейтралізованого гідролізату додавали 1 мл ацетилацетонового реактиву та інкубували у водяній бані при температурі 100°C протягом 15 хвилин. Після охолодження у проби вносили 2 мл 96 % етилового спирту та 0,5 мл реактиву Ерліха. Через 30 хвилин визначали оптичну щільність фотоколориметрично при довжині хвилі 540 нм у кюветах з оптичною довжиною шляху 10 мм.

Контрольну пробу готували аналогічно з використанням дистильованої води замість досліджуваного гідролізату.

Калібрувальний графік будували за стандартними розчинами D-глюкозаміну гідрохлориду.

Концентрацію гексозамінів розраховували за формулою:

$$C = \Delta E \times 462,4$$

де:

C – концентрація гексозамінів;

ΔE – різниця між екстинкціями дослідної та контрольної проб;

462,4 – коефіцієнт перерахунку.

Результати подавали у ммоль/л. Метод використовували для оцінки вмісту гексозамінів у складі шлункового соку глікопротеїнів як показника стану слизового компонента секрету шлунку (Stepanov et al., 2015).

2.5.9 Визначення концентрації кальцію

Концентрацію загального кальцію у біологічних рідинах визначали фотометричним методом із використанням о-крезолфталеїнкомплексоу відповідно до інструкції виробника набору реагентів «Філісіт-Діагностика» (Україна) (Filisit-Diagnostics LLC, 2020).

Метод ґрунтувався на утворенні у лужному середовищі забарвленого комплексу між іонами кальцію та о-крезолфталеїнкомплексоном. Інтенсивність

фіолетового забарвлення була прямо пропорційною концентрації кальцію у дослідній пробі .

Для дослідження використовували біологічні зразки, отримані натще. Фотометричне визначення проводили при довжині хвилі 570 нм у кюветах з оптичною довжиною шляху 10 мм .

Для проведення аналізу до дослідної проби додавали хромоген, буферний розчин та досліджуваний зразок відповідно до протоколу виробника. Після інкубації при кімнатній температурі протягом 10 хвилин вимірювали оптичну щільність дослідної та калібрувальної проб відносно холостої проби .

Концентрацію кальцію розраховували за формулою:

$$C = \frac{E_d}{E_k} \times 2,5$$

де:

C – концентрація кальцію у дослідній пробі (ммоль/л);

E_d– оптична щільність дослідної проби;

E_k– оптична щільність калібрувальної проби;

2,5 – концентрація кальцію у калібрувальному розчині (ммоль/л).

Результати подавали у ммоль/л та визначали у шлунковому соці та слині.

2.5.10 Визначення метаболітів оксиду азоту

Концентрацію стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_x: нітритів та нітратів) у змішаній нестимульованій слині та шлунковому соці визначали спектрофотометричним методом із використанням реактиву Грісса після попереднього відновлення нітратів до нітритів ванадієм хлоридом (III). Метод ґрунтувався на реакції діазотування сульфаніламідів нітрит-іоном з подальшим утворенням азобарвника рожевого кольору, інтенсивність якого була пропорційною концентрації метаболітів оксиду азоту.

Для дослідження використовували змішану нестимульовану слину та базальні порції шлункового соку, отримані натще. Зразки депротейнізували 96 %

етиловим спиртом у співвідношенні 1:2 з подальшим центрифугуванням при 2500 об/хв протягом 20 хвилин.

Розчин ванадію хлориду (III) готували шляхом розчинення 400 мг ванадію хлориду (III) у 50 мл 1 N соляної кислоти з подальшим фільтруванням через паперовий фільтр. Реактив Грісса готували безпосередньо перед використанням шляхом змішування 0,05 % водного розчину N-нафтилетилендіаміну та 1 % розчину сульфаніламід у 30 % оцтовій кислоті у співвідношенні 1:1.

Після депротейнізації до супернатанту додавали розчин ванадію хлориду (III) та реактив Грісса у співвідношенні 1:1:1. Суміш інкубували при температурі 37°C протягом 30 хвилин.

Для холостої проби замість першої частини реактиву Грісса використовували еквівалентний об'єм другої частини реактиву. Оптичну щільність дослідних проб відносно холостої визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм у кюветах з оптичною довжиною шляху 5 мм.

Калібрувальний графік будували за стандартними розчинами нітриту натрію. Лінійність методу зберігалася у діапазоні концентрацій нітрит-іону від 5 до 320 мкМ. Концентрацію метаболітів оксиду азоту визначали за калібрувальною кривою та подавали у мкмоль/л.

Методика базувалася на реакції Грісса та відповідає сучасним підходам визначення метаболітів оксиду азоту у біологічних рідинах, описаним Kaur et al. (2022).

2.6 Манометричні методи

Для оцінки моторної функції та тону сфінктерних зон езофагогастрального і пілоро-дуоденального переходів застосовували метод пневматичної балонної реєстрації внутрішньопросвітного тиску під ендоскопічним контролем. Для дослідження використовували фабричний ендоскопічний балон для літоекстракції Microtech Stone Extraction Balloon, з'єднаний через триходовий кран із цифровим датчиком тиску та інфляційним шприцом.

Перед кожним дослідженням систему перевіряли на герметичність і стабільність балона, після чого проводили калібрування з використанням еталонного анероїдного манометра. Для забезпечення порівнюваності вимірів дотримувалися відповідності 1 умовна одиниця ≈ 1 мм рт. ст.; діапазон реєстрації встановлювали в межах 0–500 мм рт. ст. Для мінімізації впливу механічного розтягнення стінки травного каналу та збереження відтворюваних умов контакту балон наповнювали стандартизованим об'ємом повітря 4 мл, який не змінювали протягом одного дослідження.

Балон проводили ендоскопічно у дистально-проксимальному напрямку – від дванадцятипалої кишки через пілоро-дуоденальний перехід, шлунок і нижній відділ стравоходу. У кожному сегменті реєстрували 30-секундний фоновий профіль тиску та фіксували піковий тиск під час проходження балона через відповідну зону звуження. Показник тиску в досліджуваній зоні визначали як різницю між піковим тиском при проходженні балона та базальним тиском у нижче розташованому сегменті.

Оцінювали тиск у зоні нижнього стравохідного сфінктера та пілоро-дуоденального переходу, а також амплітуду й період перистальтичних і ритмічних коливань тиску при стаціонарному положенні балона у просвіті стравоходу. Повторні проходи балона через той самий сегмент не виконували, щоб зменшити вплив механічного “preconditioning” стінки травного каналу та повторної стимуляції механочутливих аферентів, які могли змінювати тонус сфінктерного апарату і впливати на вимірювані параметри.

До аналізу включали лише технічно придатні первинні записи; неповні або артефактні реєстрації виключали. Дослідження виконували в умовах стандартної діагностичної ендоскопії без седації або з мінімальною седацією відповідно до клінічної ситуації. Спеціальну фармакологічну модуляцію моторики не застосовували, а результати інтерпретували з урахуванням можливого впливу седації як методичного чинника.

Застосована методика не є еквівалентом високороздільної манометрії (HRM) або FLIP-панометрії, які розглядаються як стандартні методи діагностики

моторних розладів стравоходу. Показник «тиск при проходженні» відображав інтегральний механічний опір у зоні переходу і не був прямим аналогом базального тиску нижнього стравохідного сфінктера або інтегрованого релаксаційного тиску (IRP). У цьому дослідженні метод розглядали як функціонально орієнтований альтернативний підхід, придатний для порівняльного аналізу між групами в умовах обмеженої доступності HRM.

2.8 Статистичні методи

2.8.1. Розрахунок референтного інтервалу

За відсутності у доступній літературі загальноприйнятих референтних значень для окремих показників біологічних рідин розраховували орієнтовні референтні діапазони за даними контрольної групи. Значення, отримані у групі умовно здорових осіб, сортували за зростанням, після чого нижню та верхню межі діапазону визначали за непараметричним перцентильним підходом із використанням 2,5-го та 97,5-го перцентилів. Такий підхід дозволяв описати центральні 95 % значень у контрольній групі без припущення про нормальний розподіл даних. Інтерпретацію отриманих меж проводили з урахуванням обмеженої чисельності контрольної вибірки. Методологічно такий підхід відповідає загальним принципам встановлення лабораторних референтних інтервалів, наведеним у CLSI EP28-A3c та рекомендаціях IFCC (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010; Ozarda, 2016).

2.8.2. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили з використанням Microsoft Excel та додатку Real Statistics Resource Pack, Release 9.8 (Charles Zaiontz, USA). Програмне забезпечення використовували для виконання описової статистики, перевірки нормальності розподілу, параметричних і непараметричних міжгрупових порівнянь, post-hoc аналізу та аналізу категоріальних змінних.

На першому етапі виконували описову статистику досліджуваних показників із визначенням середнього значення (M), стандартного відхилення (SD), медіани

(Me), міжквартильного інтервалу (IQR), мінімальних і максимальних значень. Міжквартильний інтервал визначали як діапазон між першим (Q1) і третім (Q3) квартилями, що характеризує центральні 50 % спостережень. Для візуальної оцінки структури даних та виявлення атипових значень використовували box-plot аналіз.

Вибір статистичних методів здійснювали з урахуванням типу змінних, кількості порівнюваних груп, характеру розподілу даних, однорідності дисперсій і чисельності підгруп. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка, однорідність дисперсій – за критерієм Левена.

Для порівняння кількісних показників між трьома та більше незалежними групами за умов відхилення розподілу від нормального, асиметричного розподілу даних або нерівномірної чисельності підгруп використовували критерій Kruskal–Wallis. Після отримання статистично значущого результату проводили post-hoc аналіз за критерієм Dunn із поправкою Bonferroni для множинних попарних порівнянь. Для кількісних показників із нормальним розподілом та однорідними дисперсіями використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA). У випадках неоднорідності дисперсій та/або різної чисельності груп застосовували Welch ANOVA. Для post-hoc аналізу після Welch ANOVA використовували критерій Games–Howell. Категоріальні змінні аналізували за допомогою χ^2 -критерію Пірсона з оцінкою сили зв'язку за Cramer's V. Цей підхід застосовували для оцінки асоціацій між такими змінними, як тип патології, клінічний варіант захворювання, тип грижі, тип ахалазії та військово-цивільний статус пацієнтів. При малих очікуваних частотах у клітинках таблиць спряженості результати χ^2 -аналізу трактували з обережністю.

Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для post-hoc порівнянь інтерпретацію проводили з урахуванням поправки Bonferroni відповідно до кількості попарних порівнянь. Скоригований рівень статистичної значущості становив $p < 0,0167$ для трьох груп, $p < 0,0083$ для чотирьох груп і $p < 0,005$ для п'яти груп.

Аналіз результатів проводили поетапно: спочатку виконували описову характеристику загальної вибірки та трьох основних груп дослідження:

контрольної групи, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та пацієнтів з ахалазією кардії; далі здійснювали основний міжгруповий аналіз показників шлункового соку, слини та манометрії між цими групами. На наступних етапах проводили підгруповий аналіз у межах ГСОД залежно від типу грижі та статусу пацієнтів, а також у межах ахалазії кардії залежно від типу ахалазії та статусу пацієнтів, що дозволило оцінити як загальні міжгрупові відмінності, так і специфічні особливості секреторних, саліваційних і манометричних показників.

З огляду на нерівномірну чисельність окремих підгруп, результати підгрупового аналізу розглядали як уточнювальні та інтерпретували з обережністю.

РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СЕКРЕТОРНО-СФІНКТЕРНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГРИЖАХ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ ТА АХАЛАЗІЇ КАРДІЇ

3.1. Формування груп дослідження та загальна логіка аналізу

На першому етапі було сформовано основні групи дослідження та визначено загальну логіку подальшого аналізу. До дослідження увійшли три групи обстежених осіб: контрольна група, пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми та пацієнти з ахалазією кардії.

Контрольну групу використовували для визначення умовно референтного рівня секреторних, біохімічних і манометричних показників. До групи пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми були включені особи з порушенням функціонального стану гастроєзофагеальної зони, для якого провідним механізмом є неспроможність антирефлюксного бар'єра. У цій групі очікуваними були зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера, можливість рефлюксу компонентів шлункового та дуоденального вмісту, а також зміни захисного слизово-глікопротеїнового бар'єра.

Групу пацієнтів з ахалазією кардії розглядали як інший варіант порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони. На відміну від гриж стравохідного отвору діафрагми, для ахалазії характерним є не недостатність антирефлюксного бар'єра, а порушення моторно-сфінктерної функції з недостатнім розслабленням нижнього стравохідного сфінктера та зміною пасажу вмісту через гастроєзофагеальний перехід. Тому включення цієї групи дозволяло порівняти два різні за фізіологічною спрямованістю типи дисфункції: сфінктерну недостатність при грижах і нейром'язовий моторно-обструктивний варіант при ахалазії.

Загалом до дослідження було включено 31 особу контрольної групи, 165 пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та 69 пацієнтів з ахалазією кардії. Водночас кількість спостережень для окремих показників у наступних таблицях відрізнялася, оскільки не всі обстежені мали повний набір біохімічних і манометричних даних. Це було пов'язано з клінічними умовами обстеження,

доступністю біологічного матеріалу, технічною можливістю виконання окремих методів та різною кількістю валідних вимірювань для кожного показника. Тому в кожній таблиці окремо наведено фактичне n для відповідних показників або груп.

Клініко-демографічна характеристика основних груп дослідження наведена в таблиці 3.1.1. Найбільш виражена вікова різниця спостерігалася між контрольною групою та пацієнтами з грижами стравохідного отвору діафрагми. Це необхідно враховувати при подальшій інтерпретації секреторних, біохімічних і манометричних показників, оскільки вік може впливати на стан слизової оболонки шлунка, моторну активність верхніх відділів травного тракту та функціональний стан сфінктерних зон.

Таблиця 3.1.1 Клініко-демографічна характеристика основних груп дослідження

Показник	К (n 31)	ГСО Д (n 165)	АК (n 69)	Статистичний критерій	p	Розмір ефекту	Post-hoc особливості розподілу
Вік, роки, Me [Q1; Q3]	39,00 [25,50; 47,00]	53,00 [41,00; 60,00]	48,00 [34,00; 55,00]	H = 19,01	7,44 × 10 ⁻⁵	$\epsilon^2 = 0,06$	К–ГСОД: p = 2,67 × 10 ⁻⁵ ; К–АК: p = 0,0145; ГСОД–АК: p = 0,0404
Жінки, n (%)	21 (67,70%)	65 (39,60%)	27 (39,10%)	$\chi^2 = 8,93$	0,0115	Cramer's V = 0,18	У контрольній групі частка жінок була вищою, у групах ГСОД та АК – нижчою
Чоловіки, n (%)	10 (32,30%)	100 (60,40%)	42 (60,90%)	–	–	–	У групах ГСОД та АК переважали чоловіки

Військовослужбовці, n (%)	0 (0,00)	58 (35,20)	6 (8,70)	$\chi^2 = 20,01$	< 0,001	Cramer's V = 0,28	Найбільша частка військовослужбовців була у групі ГСОД
Цивільні особи, n (%)	31 (100,00)	107 (64,80)	63 (91,30)	–	–	–	У контрольній групі всі обстежені були цивільними

Примітки. Дані віку наведено як Me [Q1; Q3], категоріальні показники – як n (%). К – контрольна група; ГСОД – пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми; АК – пацієнти з ахалазією кардії. Міжгрупові відмінності за віком оцінювали за критерієм Kruskal–Wallis; попарні порівняння проводили за post-hoc тестом Dunn із поправкою Бонферроні. Для категоріальних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона. Для попарних порівнянь за віком статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,0167$. ε^2 та Cramer's V наведено як показники розміру ефекту.

Статевий склад груп також був неоднорідним. У контрольній групі переважали жінки, тоді як у групах пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії переважали чоловіки. Ці відмінності слід розглядати як характеристику структури вибірки, а не як самостійний результат щодо секреторно-сфінктерних порушень.

Окремо було враховано статус обстежених осіб – військовослужбовці або цивільні особи. У контрольній групі всі обстежені були цивільними. У групі пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми частка військовослужбовців була вищою, ніж у групі ахалазії кардії. Це важливо для подальшого підгрупового аналізу, однак відсутність військовослужбовців у контрольній групі обмежує можливість трактувати військовий статус як самостійний причинний чинник. Тому в цьому дослідженні військово-цивільний статус розглядали як додатковий модифікуючий фактор.

Для подальшого аналізу було використано послідовну логіку. Спочатку оцінювали показники шлункового соку, оскільки вони безпосередньо характеризують секреторну активність слизової оболонки шлунка, кислотно-ферментативний стан, слизово-глікопротеїновий захист, наявність жовчних кислот і NOx-асоційовані зміни. Саме шлунковий сік є базовим середовищем, яке відображає співвідношення між агресивними та захисними компонентами шлункового вмісту.

Наступним етапом аналізували біохімічні показники слини. Слину розглядали як додаткове неінвазивне середовище, яке може опосередковано відображати рефлюксні процеси, зокрема потрапляння компонентів шлунково-дуоденального вмісту у верхні відділи травного тракту. Після цього оцінювали манометричні показники, що дозволяло охарактеризувати функціональний стан нижнього стравохідного сфінктера, пілородуоденального переходу та моторну активність.

Після порівняння трьох основних груп було проведено поглиблений підгруповий аналіз. У пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми окремо порівнювали аксіальні та параезофагеальні грижі. У пацієнтів з ахалазією кардії аналізували особливості I, II та III типів ахалазії. Додатково було проведено аналіз військовослужбовців і цивільних осіб як потенційного модифікуючого чинника секреторних, саліваційних і манометричних показників.

Таким чином, структура подальшого аналізу була побудована від загального до деталізованого: спочатку порівнювали контрольну групу, пацієнтів із грижами та пацієнтів з ахалазією, а потім уточнювали особливості всередині клінічних підгруп. Такий підхід дозволив оцінити секреторно-сфінктерні порушення на трьох рівнях: секреторному – за показниками шлункового соку, екстрагастральному – за біохімічними показниками слини, та функціональному – за манометричними характеристиками сфінктерних зон і моторної активності.

Для наочного представлення послідовності дослідження та загальної логіки аналізу побудовано схему, наведену на рисунку 3.1.1.



Рисунок 3.1.1 Загальна логіка аналізу секреторно-сфінктерних порушень у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії.

Як видно зі схеми, дослідження було організоване послідовно. На першому етапі порівнювали три основні групи – контрольну, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та пацієнтів з ахалазією кардії. Далі аналіз проводили на трьох рівнях: секреторному – за показниками шлункового соку, екстрагастральному – за біохімічними показниками слини, та функціональному – за манометричними характеристиками сфінктерних зон. На завершальному етапі виконували підгруповий аналіз за типами гриж, типами ахалазії та військово-цивільним статусом.

Після формування основних груп та визначення загальної логіки аналізу наступним етапом було дослідження показників шлункового соку як базового секреторного рівня.

3.2. Показники шлункового соку у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Секреторну активність слизової оболонки шлунка оцінювали за показниками об'єму шлункового соку, рН шлункового вмісту, вмісту пепсину, глікопротеїнів, жовчних кислот, Ca^{2+} , NOx , нейрамінової кислоти, фукози та глікозаміногліканів. Такий підхід дозволяв охарактеризувати не лише кількісний рівень шлункової секреції, а й співвідношення між агресивними, рефлюксними та захисними компонентами шлункового вмісту.

Об'єм шлункового соку розглядали як показник інтенсивності секреторної активності та можливих застійно-евакуаторних змін. рН шлункового вмісту характеризував кислотний профіль. Пепсин відображав ферментативну, протеолітичну активність шлункового соку. Глікопротеїни, фукоза, нейрамінова кислота та глікозаміноглікани характеризували стан слизово-глікопротеїнового захисного бар'єра. Жовчні кислоти оцінювали як маркер домішки дуоденального вмісту, тобто дуоденогастрального рефлюксу. NOx визначали як показник NO -залежних регуляторних, нітрозативних або запально-моторних змін, а Ca^{2+} – як компонент, пов'язаний із секреторною, епітеліальною та моторною регуляцією.

За результатами міжгрупового аналізу, найбільш виражені зміни стосувалися об'єму шлункового соку, глікопротеїнів, жовчних кислот, NOx , фукози, нейрамінової кислоти та глікозаміногліканів. Водночас кількісне значення рН шлункового вмісту не мало статистично значущих міжгрупових відмінностей. Це свідчить, що при ГСОД та ахалазії секреторні порушення не зводилися лише до кислотного фактора, а проявлялися комплексним дисбалансом об'єму секреції, ферментативного компонента, слизового захисту, жовчних кислот і NOx .

Результати аналізу показників шлункового соку наведено в таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1 Показники шлункового соку у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Показник	n (К/ГСОД/АК)	К Me [Q1; Q3]	ГСОД Me [Q1; Q3]	АК Me [Q1; Q3]	H	p	ϵ^2	Post-hoc
Об'єм шлункового соку, мл	13/100/50	2,60 [2,10; 4,70]	5,70 [2,88; 8,20]	7,65 [5,08; 10,08]	18,52	$9,49 \times 10^{-5}$	0,10	К-ГСОД: $p = 7,97 \times 10^{-3}$; К-АК: $p = 4,65 \times 10^{-5}$; ГСОД-АК: $p = 5,05 \times 10^{-3}$
pH шлункового вмісту	16/100/50	2,90 [2,45; 3,58]	2,65 [1,60; 4,70]	3,08 [2,18; 4,55]	0,90	0,636	0,00	Значущих пар немає
Пепсин, мг/мл	14/100/49	0,92 [0,70; 1,21]	0,56 [0,18; 1,49]	0,50 [0,08; 0,80]	7,68	0,021	0,04	К-АК: $p = 6,65 \times 10^{-3}$
Глікопротеїн и, мг/мл	15/100/49	0,63 [0,36; 0,80]	0,08 [0,05; 0,14]	0,09 [0,06; 0,16]	32,09	$1,08 \times 10^{-7}$	0,19	К-ГСОД: $p = 1,49 \times 10^{-8}$; К-АК: $p = 2,47 \times 10^{-6}$
Жовчні кислоти, мкмоль/л	13/95/47	118,00 [113,00; 121,00]	169,00 [123,00; 272,50]	211,00 [140,00; 404,50]	20,13	$4,26 \times 10^{-5}$	0,12	К-ГСОД: $p = 6,10 \times 10^{-4}$; К-АК: $p = 8,22 \times 10^{-6}$

Ca ²⁺ , ммоль/л	8/75/37	0,97 [0,76; 1,21]	1,05 [0,80; 1,48]	1,25 [1,06; 1,50]	5,99	0,050	0,03	Значущих пар немає
NO _x , мкмоль/л	15/74/37	31,03 [24,39; 36,63]	108,07 [56,62; 191,91]	51,47 [20,59; 117,65]	23,83	6,69×10 ⁻⁶	0,18	К–ГСОД: p = 7,00 × 10 ⁻⁶ ; ГСОД–АК: p = 3,52 × 10 ⁻³
Нейрамінова кислота, ммоль/л	11/71/44	0,08 [0,05; 0,08]	0,12 [0,06; 0,22]	0,18 [0,08; 0,28]	8,03	0,018	0,05	К–АК: p = 4,61 × 10 ⁻³
Фукоза, ммоль/л	10/72/44	1,12 [0,78; 1,25]	0,38 [0,19; 0,68]	0,30 [0,18; 0,58]	12,67	0,002	0,09	К–ГСОД: p = 1,12 × 10 ⁻³ ; К–АК: p = 4,31 × 10 ⁻⁴
Глікозаміног лікани, ммоль/л	10/72/43	0,80 [0,69; 0,93]	0,60 [0,28; 0,75]	0,52 [0,30; 0,73]	7,06	0,029	0,04	К–ГСОД: p = 0,011; К–АК: p = 0,011

Примітки. Дані подано як Me [Q1; Q3]. К – контрольна група; ГСОД – пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми; АК – пацієнти з ахалазією кардії. Міжгрупові відмінності оцінювали за критерієм Kruskal–Wallis із поправкою на зв’язки; попарні порівняння проводили за post-hoc тестом Dunn із поправкою Бонферроні. Статистично значущими для попарних порівнянь вважали відмінності при $p < 0,0167$. ε^2 наведено як показник розміру ефекту.

Об'єм шлункового соку статистично значуще відрізнявся між групами ($H = 18,52$; $p = 9,49 \times 10^{-5}$; $\epsilon^2 = 0,10$). У пацієнтів із ГСОД він був у 2,19 рази вищим, ніж у контрольній групі, тобто збільшувався приблизно на 119 %. У пацієнтів з ахалазією кардії об'єм шлункового соку був у 2,94 рази вищим за контрольний рівень, що відповідало збільшенню приблизно на 194 %. Post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності між контролем і ГСОД, між контролем і ахалазією, а також між ГСОД та ахалазією. Отже, збільшення об'єму шлункового соку було характерним для обох патологічних станів, але найбільш вираженим – при ахалазії кардії.

Кількісне значення рН шлункового вмісту не демонструвало статистично значущих міжгрупових відмінностей ($H = 0,90$; $p = 0,636$; $\epsilon^2 = 0,00$). У пацієнтів із ГСОД медіанне значення рН було приблизно на 9 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 6 % вищим. Однак ці відмінності не були статистично підтвержені. Водночас категоріальний аналіз кислотності показував порушення нормального кислотного профілю в обох патологічних групах: при ГСОД частіше траплялися гіперацидні стани, тоді як при ахалазії збільшувалася частка гіпоацидного профілю. Отже, при цих станах важливим є не стільки односпрямоване зміщення медіанного рН, скільки втрата однорідності нормального кислотного профілю.

Ферментативну активність шлункового соку оцінювали за вмістом пепсину. Загальні міжгрупові відмінності для цього показника були статистично значущими ($H = 7,68$; $p = 0,021$; $\epsilon^2 = 0,04$). У пацієнтів із ГСОД медіанний рівень пепсину був приблизно на 39 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 46 % нижчим. Після поправки Бонферроні статистично значущою залишалася різниця між контрольною групою та групою ахалазії. Це свідчить, що найбільш виражене зниження ферментативного компонента шлункового соку було характерне саме для пацієнтів з ахалазією кардії.

Стан слизово-глікопротеїнового захисного бар'єра оцінювали за вмістом глікопротеїнів, фукози, нейрамінової кислоти та глікозаміногліканів. Найбільш виражені зміни стосувалися глікопротеїнів. Їх рівень був різко зниженим в обох

патологічних групах ($N = 32,09$; $p = 1,08 \times 10^{-7}$; $\varepsilon^2 = 0,19$). При ГСОД вміст глікопротеїнів був приблизно у 7,9 раза нижчим, ніж у контролі, тобто знижувався на 87 %. При ахалазії він був приблизно у 7 разів нижчим, що відповідало зниженню на 86 %. Значущі *post-hoc* відмінності встановлено між контролем і ГСОД, а також між контролем і ахалазією. Водночас між двома патологічними групами статистично значущої різниці не було. Отже, зниження глікопротеїнового компонента є спільною ознакою порушення слизового захисту при обох варіантах патології гастроезофагеальної зони.

Фукоза також була зниженою у патологічних групах ($N = 12,67$; $p = 0,002$; $\varepsilon^2 = 0,09$). При ГСОД її рівень був приблизно на 66 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 73 % нижчим. Значущі відмінності встановлено між контролем і ГСОД, а також між контролем і ахалазією. Різниця між ГСОД та ахалазією не була статистично значущою. Це свідчить про порушення вуглеводного компонента слизового бар'єра при обох патологічних станах.

Глікозаміноглікани також знижувалися у пацієнтів із ГСОД та ахалазією ($N = 7,06$; $p = 0,029$; $\varepsilon^2 = 0,04$). При ГСОД їх рівень був приблизно на 25 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 35 % нижчим. Значущі *post-hoc* відмінності були встановлені між контролем і обома патологічними групами, тоді як між ГСОД та ахалазією різниці не виявлено. Таким чином, зменшення глікозаміногліканів доповнює картину ослаблення слизово-захисного компонента шлункового соку.

На відміну від глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів, нейрамінова кислота мала тенденцію до підвищення у патологічних групах. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($N = 8,03$; $p = 0,018$; $\varepsilon^2 = 0,05$). При ГСОД її рівень був у 1,5 раза вищим, ніж у контролі, а при ахалазії – у 2,25 раза вищим. Після поправки Бонферроні значущою була різниця між контролем і ахалазією. Підвищення нейрамінової кислоти на тлі зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів може вказувати не лише на кількісне зменшення захисних компонентів, а й на якісну перебудову слизово-глікопротеїнового бар'єра.

Вміст жовчних кислот у шлунковому соку був значуще підвищеним у пацієнтів із ГСОД та ахалазією ($N = 20,13$; $p = 4,26 \times 10^{-5}$; $\varepsilon^2 = 0,12$). При ГСОД рівень жовчних кислот був у 1,43 раза вищим, ніж у контролі, тобто зростав приблизно на 43 %. При ахалазії він був у 1,79 раза вищим, що відповідало підвищенню приблизно на 79 %. Post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності між контролем і ГСОД, а також між контролем і ахалазією. Різниця між ГСОД та ахалазією після поправки не досягала статистичної значущості. Отже, підвищення жовчних кислот є спільною ознакою обох патологічних груп і вказує на наявність дуоденогастрального компонента.

Показник NOx мав різний профіль у групах. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($N = 23,83$; $p = 6,69 \times 10^{-6}$; $\varepsilon^2 = 0,18$). При ГСОД рівень NOx був у 3,48 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 248 %. При ахалазії він був у 1,66 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало підвищенню приблизно на 66 %. Значущі post-hoc відмінності встановлено між контролем і ГСОД, а також між ГСОД та ахалазією. Порівняння контролю з ахалазією не досягало скоригованого рівня значущості. Отже, найбільш виражене підвищення NOx було характерне для пацієнтів із ГСОД, що може відображати активніший нітрозативний, запальний або регуляторно-моторний компонент порушень у цій групі.

Вміст Ca^{2+} мав лише тенденцію до підвищення у патологічних групах. У пацієнтів із ГСОД він був приблизно на 8 % вищим, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 29 % вищим. Загальний рівень міжгрупових відмінностей перебував на межі статистичної значущості ($N = 5,99$; $p = 0,050$; $\varepsilon^2 = 0,03$), однак жодне попарне порівняння після поправки не досягало статистичної значущості. Тому Ca^{2+} у межах цього дослідження не мав самостійної диференційної значущості, хоча може доповнювати характеристику секреторно-регуляторного стану.

Для узагальнення основних змін ми представили рисунок 3.2.1, який демонструє відносні зміни показників шлункового соку у пацієнтів із ГСОД та ахалазією порівняно з контрольною групою.

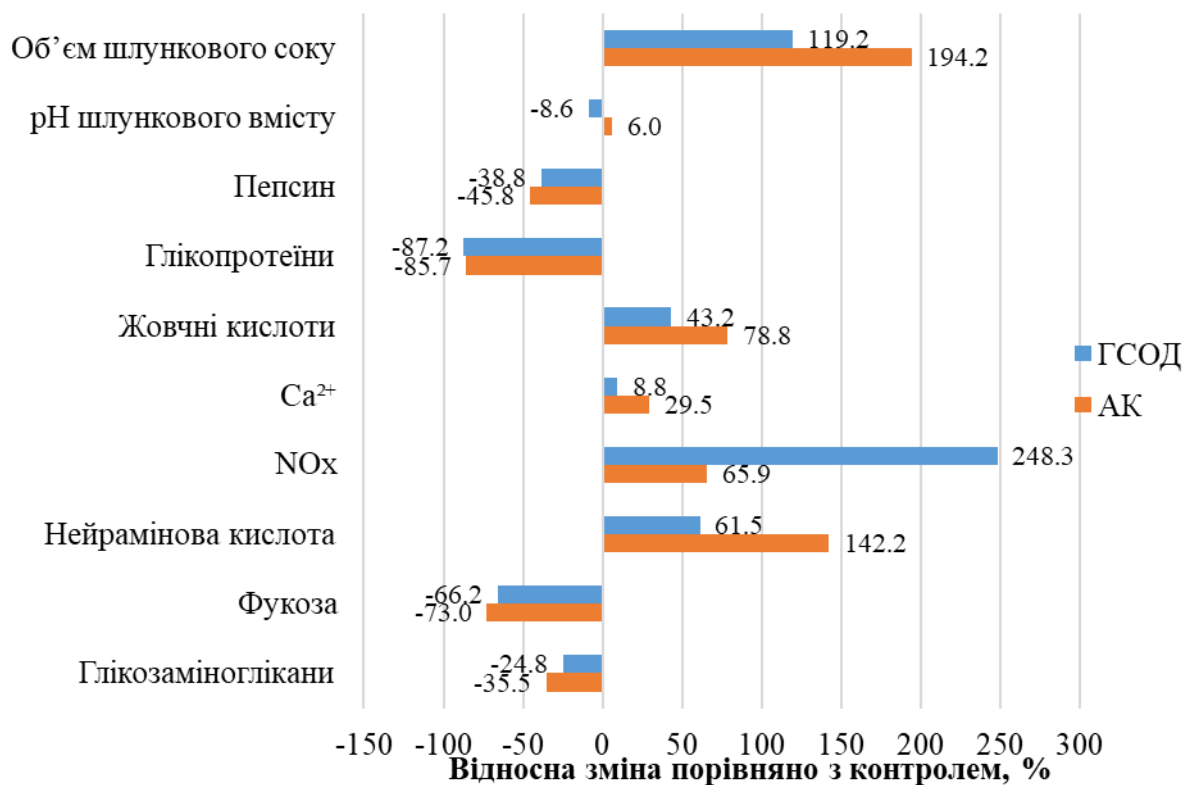


Рисунок 3.2.1. Відносні зміни показників шлункового соку у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії порівняно з контрольною групою.

Примітки. Позитивні значення відображають підвищення показника відносно контролю, від'ємні – зниження. Найбільш вираженими змінами були збільшення об'єму шлункового соку, зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів, підвищення жовчних кислот і NOx. pH шлункового вмісту та Ca²⁺ не мали самостійної статистично підтвердженої диференційної значущості за кількісним аналізом.

Таким чином, у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії формується комплексний секреторний дисбаланс шлункового вмісту. Він проявляється збільшенням об'єму шлункового соку, порушенням структури кислотного профілю, змінами ферментативної активності, зниженням основних компонентів слизово-глікопротеїнового захисного бар'єра, підвищенням жовчних кислот і змінами NOx.

Отримані результати свідчать, що секреторні зміни при ГСОД та ахалазії не можна пояснити лише кислотним фактором. Вони охоплюють кількісну гіперсекрецію, дисбаланс пепсинового компонента, ослаблення слизово-глікопротеїнового бар'єра, домішку дуоденального вмісту та NOx-асоційовані зміни. Це дозволяє розглядати секреторну активність слизової оболонки шлунка як один із ключових компонентів порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії.

3.3. Біохімічні показники слини у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Біохімічний склад слини аналізували як додаткове неінвазивне середовище, яке може опосередковано відображати порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони. На відміну від шлункового соку, слина не є прямим продуктом шлункової секреції, тому її показники доцільно розглядати не як основні, а як допоміжні маркери рефлюксних, ферментативних, слизово-захисних і метаболічних змін.

У дослідженні визначали об'єм порції слини, рН, вміст пепсину, глікопротеїнів, загального кальцію, NOx та жовчних кислот. Об'єм слини оцінювали як показник секреторної активності слинних залоз і можливої компенсаторної відповіді на подразнення верхніх відділів травного тракту. рН слини характеризував її кислотно-лужний стан і буферний потенціал, що має значення при нейтралізації кислого або змішаного рефлюктату. Пепсин у слині розглядали як можливий непрямий маркер потрапляння шлункових компонентів вище гастроезофагеальної зони. Глікопротеїни характеризували місцевий слизово-захисний потенціал слини, загальний кальцій – її мінеральні та регуляторні властивості, а NOx – участь NO-залежних механізмів у місцевій реактивності, запаленні та регуляції слизового захисту. Окреме значення мали жовчні кислоти, оскільки їх підвищення у слині може свідчити про ретроградне потрапляння дуоденальних компонентів у верхні відділи травного тракту.

За результатами міжгрупового порівняння, найбільш виражені зміни стосувалися об'єму порції слини та вмісту жовчних кислот. Саме ці показники мали статистично значущі відмінності між контрольною групою та патологічними групами.

Об'єм порції слини статистично значуще відрізнявся між досліджуваними групами ($N = 17,92$; $p = 1,28 \times 10^{-4}$; $\varepsilon^2 = 0,11$). У пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми він був у 2,57 рази вищим, ніж у контрольній групі, що відповідає збільшенню приблизно на 157 % ($p = 2,78 \times 10^{-5}$). У пацієнтів з ахалазією кардії об'єм порції слини був у 2,36 рази вищим за контрольний рівень, тобто збільшувався приблизно на 136 % ($p = 5,83 \times 10^{-4}$). Водночас між групами ГСОД та ахалазії статистично значущої різниці за цим показником не встановлено ($p = 0,974$).

Збільшення об'єму слини в обох патологічних групах можна розглядати як прояв компенсаторної саліваційної відповіді. Ймовірно, така реакція пов'язана з подразненням верхніх відділів травного тракту, потребою у нейтралізації рефлюкату та активацією місцевих захисних механізмів слизової оболонки. Відсутність значущої різниці між ГСОД та ахалазією свідчить, що посилена салівація не є специфічною ознакою певної нозологічної форми, а радше відображає загальну реакцію на порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони (результати аналізу біохімічних показників слини наведено в таблиці 3.3.1.).

Таблиця 3.3.1 Біохімічні показники слини у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Показник	n (К/ГСОД/АК)	К Me [Q1; Q3]	ГСОД Me [Q1; Q3]	АК Me [Q1; Q3]	H / F	p	Розмір ефекту	Post-hoc
Об'єм порції слини, мл	14/108/20	7,00 [5,25; 9,50]	18,00 [10,00; 22,00]	16,50 [10,00; 20,00]	H = 17,92	$1,28 \times 10^{-4}$	$\epsilon^2 = 0,11$	К-ГСОД: $p = 2,78 \times 10^{-5}$; К-АК: $p = 5,83 \times 10^{-4}$
pH слини	19/108/20	6,70 [6,52; 7,00]	6,75 [6,35; 7,36]	6,80 [5,80; 7,18]	H = 0,29	0,864	$\epsilon^2 = 0,00$	Значущих пар немає
Пепсин, мкг/мл	19/109/20	12,50 [10,00; 16,75]	12,50 [8,75; 17,00]	10,63 [7,19; 67,53]	H = 0,10	0,949	$\epsilon^2 = 0,00$	Значущих пар немає
Глікопротеїни, мг/мл	14/108/19	0,08 [0,06; 0,13]	0,07 [0,04; 0,11]	0,06 [0,04; 0,12]	H = 2,08	0,354	$\epsilon^2 = 0,00$	Значущих пар немає
Загальний кальцій, ммоль/л	22/108/20	1,34 [1,18; 2,74]	1,68 [1,33; 2,33]	1,45 [1,18; 1,68]	H = 2,78	0,250	$\epsilon^2 = 0,01$	Значущих пар немає
NO _x , мкмоль/л	14/106/18	8,06 [6,03; 9,92]	11,76 [4,41; 39,71]	9,92 [4,41; 31,99]	H = 1,39	0,498	$\epsilon^2 = 0,00$	Значущих пар немає

Жовчні кислоти, МКМоль/л	14/107/20	52,93 ± 28,02	98,57 ± 30,04	105,74 ± 42,80	Welch F = 16,58	$2,47 \times 10^{-5}$	$\omega^2 =$ 0,16	К-ГСОД: $p = 7,39 \times 10^{-5}$; К-АК: $p = 3,79 \times 10^{-4}$
--------------------------------	-----------	------------------	------------------	-------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	--

Примітки. Дані показників із непараметричним розподілом подано як Me [Q1; Q3], дані жовчних кислот – як Mean ± SD. К – контрольна група; ГСОД – пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми; АК – пацієнти з ахалазією кардії. Міжгрупові відмінності для показників із непараметричним розподілом оцінювали за критерієм Kruskal–Wallis із post-hoc тестом Dunn; для жовчних кислот застосовували Welch ANOVA з post-hoc тестом Games–Howell. Для попарних порівнянь за тестом Dunn статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,0167$. ε^2 та ω^2 наведено як показники розміру ефекту; від’ємні значення ε^2 округлено до 0.

Вміст жовчних кислот у слині також статистично значуще відрізнявся між групами (Welch $F = 16,58$; $p = 2,47 \times 10^{-5}$; $\omega^2 = 0,16$). У пацієнтів із ГСОД він був у 1,86 рази вищим, ніж у контролі, тобто зростав приблизно на 86 % ($p = 7,39 \times 10^{-5}$). У пацієнтів з ахалазією кардії вміст жовчних кислот був майже у 2,00 рази вищим за контрольний рівень, що відповідає збільшенню приблизно на 100 % ($p = 3,79 \times 10^{-4}$). Різниця між групами ГСОД та ахалазії була статистично незначущою ($p = 0,756$). Отже, підвищення жовчних кислот у слині було характерним для обох патологічних груп без суттєвої різниці між ними.

Підвищення жовчних кислот у слині має важливе патофізіологічне значення. На відміну від рН або пепсину, цей показник безпосередньо вказує на можливу участь дуоденального компонента рефлюксу. Тому жовчні кислоти слини можна розглядати як додатковий неінвазивний маркер рефлюкс-асоційованих змін, особливо у випадках, коли необхідно оцінити не лише кислотний, а й лужний або змішаний характер рефлюктату.

Кількісні значення рН слини істотно не відрізнялися між групами ($H = 0,29$; $p = 0,864$; $\epsilon^2 = 0,00$). У пацієнтів із ГСОД рН був лише на 0,7 % вищим, ніж у контролі, а при ахалазії – на 1,5 % вищим. Тобто за медіанними значеннями кислотно-лужний стан слини залишався відносно стабільним. Водночас категоріальний аналіз показував, що у патологічних групах частіше порушувався нормальний профіль рН слини. Це свідчить не про загальне зміщення медіанного рівня рН, а про більшу неоднорідність саліваційної відповіді у пацієнтів із порушеннями гастроезофагеальної зони.

Вміст пепсину у слині також не демонстрував статистично значущих кількісних міжгрупових відмінностей ($H = 0,10$; $p = 0,949$; $\epsilon^2 = 0,00$). У групі ГСОД його медіанне значення фактично не відрізнялося від контролю, тоді як при ахалазії було приблизно на 15 % нижчим. Така динаміка не дозволяє розглядати пепсин слини як самостійний надійний диференційний маркер у цій вибірці. Водночас з урахуванням категоріальних змін цей показник може залишатися допоміжним у комплексній оцінці можливого кислого рефлюксу.

Глікопротеїни слини мали описову тенденцію до зниження в обох патологічних групах, але кількісні міжгрупові відмінності не досягали статистичної значущості ($N = 2,08$; $p = 0,354$; $\varepsilon^2 = 0,00$). У пацієнтів із ГСОД їх рівень був приблизно на 12,5 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії – на 25 % нижчим. Незважаючи на відсутність статистичної значущості за кількісним аналізом, сам напрямок змін є біологічно важливим, оскільки глікопротеїни беруть участь у формуванні місцевого слизово-захисного бар'єра. Більше зниження при ахалазії може вказувати на виразніше порушення захисного саліваційного профілю у частини пацієнтів, однак цей висновок потребує обережної інтерпретації.

Загальний кальцій у слині не мав статистично значущих міжгрупових відмінностей ($N = 2,78$; $p = 0,250$; $\varepsilon^2 = 0,01$). Описово його рівень був вищим у патологічних групах, особливо при ГСОД: у пацієнтів із грижами – приблизно на 25 % вище, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 8 % вище. Між патологічними групами кальцій був приблизно на 14 % нижчим при ахалазії, ніж при ГСОД. Однак через відсутність статистичної значущості цей показник не мав самостійної інформативності для розмежування досліджуваних груп.

NOx у слині також не демонстрував статистично значущих кількісних відмінностей між групами ($N = 1,39$; $p = 0,498$; $\varepsilon^2 = 0,00$). Водночас описово його рівень був вищим у патологічних групах: при ГСОД – приблизно на 46 % порівняно з контролем, при ахалазії – приблизно на 23 %. У групі ахалазії NOx був приблизно на 16 % нижчим, ніж у групі ГСОД. Такий напрямок змін може свідчити про можливу участь NO-залежних механізмів у місцевій реактивності слизової оболонки та регуляції моторно-секреторних процесів, однак у межах цієї вибірки NOx не може розглядатися як статистично підтверджений міжгруповий маркер.

Для наочного представлення загального саліваційного профілю доцільно подати один узагальнювальний рисунок (рис.3.3.1), на якому показано відносні зміни біохімічних показників слини у групах ГСОД та ахалазії порівняно з контролем.

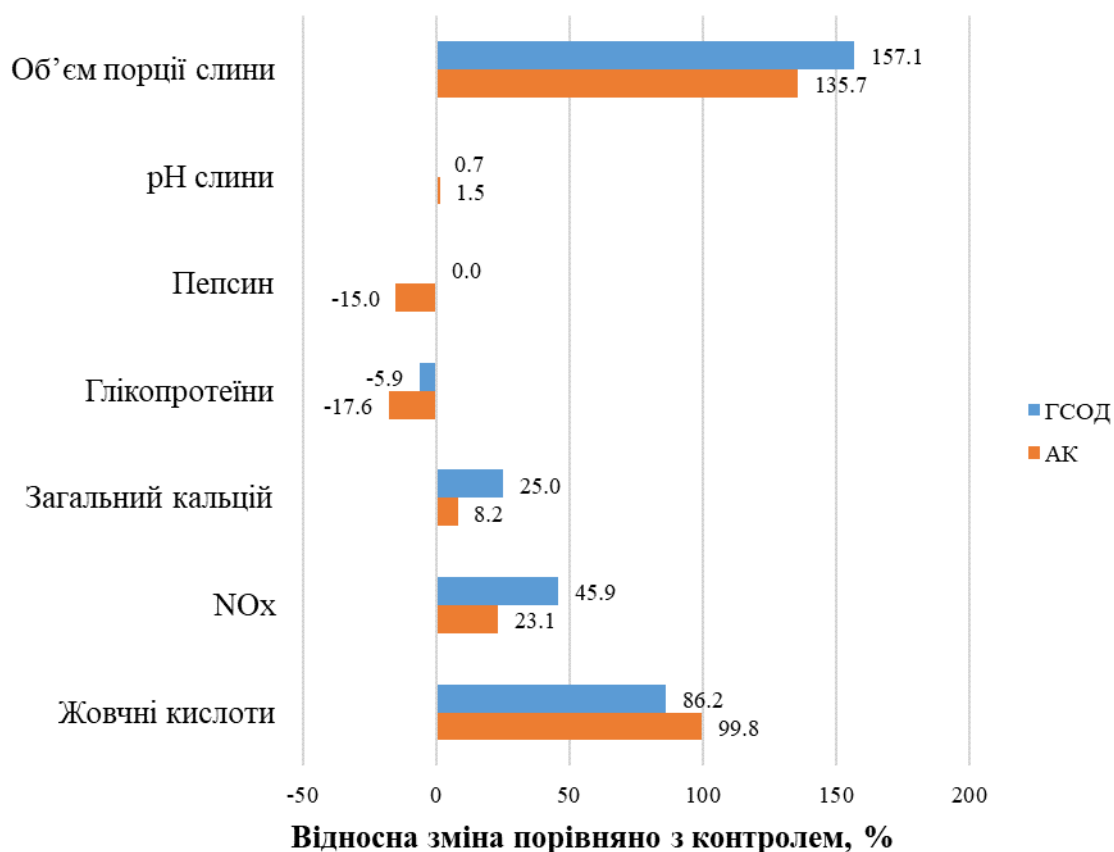


Рисунок 3.3.1. Відносні зміни біохімічних показників слини у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії порівняно з контрольною групою.

Позитивні значення відображають підвищення показника відносно контролю, від'ємні – зниження. Найбільш виражені зміни спостерігалися для об'єму порції слини та жовчних кислот; саме ці показники мали статистично значущі міжгрупові відмінності. рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій і NOx наведені для демонстрації загального саліваційного профілю, однак за кількісним аналізом не мали самостійної статистично підтверженої диференційної значущості.

Таким чином, біохімічний аналіз слини показав, що найбільш виражені й статистично підтвержені зміни у пацієнтів із ГСОД та ахалазією стосувалися об'єму порції слини та жовчних кислот. Об'єм слини збільшувався більш ніж у 2 рази в обох патологічних групах, що може відображати компенсаторну саліваційну відповідь. Вміст жовчних кислот зростав у 1,9–2,0 рази, що свідчить про наявність рефлюксного компонента і дозволяє розглядати цей показник як найбільш

інформативний серед досліджених саліваційних маркерів. Інші показники – рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій і NOx – не мали достатньої самостійної диференційної значущості за кількісним аналізом, але можуть доповнювати характеристику саліваційної відповіді при комплексній або категоріальній оцінці.

Отримані результати свідчать, що слина може використовуватися як допоміжне біологічне середовище для оцінки рефлюкс-асоційованих змін при порушенні функціонального стану гастрозофагеальної зони. Однак більшість саліваційних показників не формували чіткого самостійного диференційного профілю між контролем, ГСОД та ахалазією. Тому слину доцільно розглядати не як основний, а як додатковий матеріал для характеристики секреторно-рефлюксних порушень, найбільше – за вмістом жовчних кислот і змінами об'єму салівації.

Отримані дані характеризують переважно наслідки рефлюксних процесів і компенсаторну відповідь верхніх відділів травного тракту. Водночас біохімічні показники слини не дозволяють безпосередньо оцінити механізм порушення гастрозофагеальної зони. Тому наступним етапом дослідження було визначення манометричних показників, які характеризують тонус нижнього стравохідного сфінктера, стан пілородуоденального переходу та особливості моторної активності.

3.4. Манометричні показники у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Функціональний стан сфінктерних зон і моторної активності верхніх відділів травного тракту оцінювали за результатами манометричного дослідження. Цей етап був необхідний для того, щоб визначити не лише біохімічні прояви порушення гастрозофагеальної зони, а й функціональний механізм цих порушень.

Основну увагу приділяли тиску при проходженні через нижній стравохідний сфінктер та пілородуоденальний перехід. Нижній стравохідний сфінктер є ключовим компонентом антирефлюксного бар'єра, тому його тонус має безпосереднє значення для формування рефлюксних порушень при грижах стравохідного отвору діафрагми. Водночас при ахалазії кардії цей показник

відображає інший патофізіологічний механізм – функціональну непрохідність гастроезофагеального переходу внаслідок порушення розслаблення сфінктера.

Тиск у зоні пілородуоденального переходу оцінювали для характеристики функціонального стану пілородуоденальної зони, оскільки її дискоординація може бути пов'язана з дуоденогастральним рефлюксом і надходженням жовчних кислот у шлунковий вміст. Додатково аналізували амплітуду й період перистальтичної хвилі, амплітуду й період ритмічних скорочень, а також наявність перистальтичних хвиль, ритмічних хвиль скорочення та ознак атонії стравоходу. Ці показники дозволяли оцінити не тільки тонус сфінктерів, а й загальну моторну організацію стравоходу.

Найбільш виражені міжгрупові відмінності стосувалися тиску при проходженні через нижній стравохідний сфінктер. Цей показник статистично значуще відрізнявся між групами ($N = 51,44$; $p = 6,75 \times 10^{-12}$; $\epsilon^2 = 0,25$). У пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми тиск у зоні нижнього стравохідного сфінктера був у 4,32 раза нижчим, ніж у контрольній групі, тобто знижувався приблизно на 77 % ($p = 1,49 \times 10^{-5}$). Такий результат свідчить про виражену недостатність антирефлюксного бар'єра при ГСОД.

У пацієнтів з ахалазією кардії тиск нижнього стравохідного сфінктера за медіанними значеннями був приблизно на 17 % вищим, ніж у контролі, однак ця різниця не була статистично значущою ($p = 0,997$). Найбільш показовим було порівняння між двома патологічними групами: при ахалазії тиск нижнього стравохідного сфінктера був приблизно у 5,04 раза вищим, ніж при ГСОД ($p = 7,77 \times 10^{-11}$). Це чітко демонструє різну фізіологічну спрямованість порушень: при ГСОД переважає сфінктерна недостатність, а при ахалазії – моторно-дискоординаційний тип дисфункції гастроезофагеального переходу.

Результати манометричного дослідження наведено в таблиці 3.4.1

Таблиця 3.4.1 Манометричні показники у контрольній групі, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Показник	n (К/ГСОД/АК)	К Me [Q1; Q3]	ГСОД Me [Q1; Q3]	АК Me [Q1; Q3]	H	p	ϵ^2	Post-hoc Dunn test
Тиск при проходженні через пілородуоденальний перехід, мм рт. ст.	20/122/55	17,58 [15,19; 20,11]	28,43 [11,68; 55,68]	23,82 [11,02; 43,04]	4,08	0,130	0,01	Значущих пар немає
Тиск при проходженні через нижній стравохідний сфінктер, мм рт. ст.	20/122/57	19,54 [18,25; 20,12]	4,52 [1,30; 12,64]	22,80 [9,76; 43,69]	51,44	$6,75 \times 10^{-12}$	0,25	К-ГСОД: $p = 1,49 \times 10^{-5}$; ГСОД-АК: $p = 7,77 \times 10^{-11}$
Амплітуда перистальтичної хвилі, мм рт. ст.	14/46/5	22,94 [14,52; 28,10]	23,71 [14,30; 35,33]	13,71 [13,00; 34,22]	0,37	0,830	0,00	Значущих пар немає

Період перистальтичної хвилі, с	14/46/5	16,98 [14,75; 18,31]	13,00 [11,08; 16,00]	12,00 [12,00; 25,00]	6,60	0,037	0,07	К–ГСОД: $p = 1,03 \times 10^{-2}$
Амплітуда ритмічних скорочень, мм рт. ст.	15/51/19	6,35 [5,39; 9,87]	5,77 [3,25; 9,90]	4,63 [2,75; 5,66]	5,87	0,053	0,05	Значущих пар немає
Період ритмічних скорочень, с	15/51/20	3,21 [2,90; 4,20]	3,33 [2,92; 4,75]	3,82 [3,30; 4,49]	1,58	0,454	0,00	Значущих пар немає

Примітки. Дані подано як $Me [Q1; Q3]$. К – контрольна група; ГСОД – пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми; АК – пацієнти з ахалазією кардії. Міжгрупові відмінності оцінювали за критерієм Kruskal–Wallis із поправкою на зв’язки; для попарних порівнянь застосовували post-hoc тест Dunn із поправкою Бонферроні. Статистично значущими для попарних порівнянь вважали відмінності при $p < 0,0167$. ϵ^2 наведено як показник розміру ефекту; від’ємні значення ϵ^2 округлено до 0.

Категоріальний аналіз градієнта тиску шлунок–стравохід додатково підтвердив цю закономірність. У контрольній групі нормотонія спостерігалася у 90 % обстежених. При ГСОД переважав знижений тонус – 76 %, що відповідає недостатності фізіологічної кардії. При ахалазії, навпаки, найчастіше визначався підвищений тонус – 53 %, що узгоджується з механізмом функціональної непрохідності гастроєзофагеального переходу. Відмінності за категоріальним розподілом були статистично значущими ($\chi^2 = 111,25$; $p = 3,94 \times 10^{-23}$; Cramer's $V = 0,53$). Отже, саме стан нижнього стравохідного сфінктера був найбільш інформативним манометричним критерієм для розмежування ГСОД та ахалазії кардії.

Тиск при проходженні через пілородуоденальний перехід мав тенденцію до підвищення у патологічних групах, однак статистично значущих кількісних відмінностей між групами не встановлено. У пацієнтів із ГСОД цей показник був приблизно у 1,62 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався на 62 %. При ахалазії він був у 1,35 раза вищим за контрольний рівень, що відповідає збільшенню приблизно на 36 %. Водночас після поправки на множинні порівняння ці відмінності не досягали статистичної значущості. Між групами ГСОД та ахалазії також не виявлено значущої різниці.

Хоча кількісне значення тиску в зоні пілородуоденального переходу не було самостійним диференційним показником, категоріальний аналіз градієнта тиску ДПК–шлунок виявив виражений дисбаланс тонузу в обох патологічних групах. У контрольній групі нормотонія визначалася у 95 % обстежених, тоді як при ГСОД – лише у 15 %, а при ахалазії – у 16 %. Підвищений тонус був характерний для 58 % пацієнтів із ГСОД і 53 % пацієнтів з ахалазією, тоді як у контрольній групі він становив лише 5 %. Категоріальні відмінності були статистично значущими ($\chi^2 = 61,80$; $p = 1,21 \times 10^{-12}$; Cramer's $V = 0,40$). Це свідчить, що при патології гастроєзофагеальної зони змінюється не лише кардіоезофагеальний, а й пілородуоденальний функціональний профіль.

Амплітуда перистальтичної хвилі не демонструвала статистично значущих міжгрупових відмінностей ($H = 0,37$; $p = 0,830$; $\epsilon^2 = 0,00$). У пацієнтів із ГСОД вона

практично не відрізнялася від контролю і була лише приблизно на 3 % вищою. При ахалазії медіанне значення амплітуди було приблизно на 40 % нижчим, ніж у контролі, однак через малу кількість спостережень у цій підгрупі та високу варіабельність ці відмінності не досягали статистичної значущості. Отже, амплітуда перистальтичної хвилі в цьому дослідженні не була провідним критерієм розмежування груп.

На відміну від амплітуди, період перистальтичної хвилі мав статистично значущі загальні міжгрупові відмінності ($N = 6,60$; $p = 0,037$; $\varepsilon^2 = 0,07$). У пацієнтів із ГСОД цей показник був приблизно на 23 % нижчим, ніж у контролі, і ця різниця була статистично значущою за результатами *post-hoc* аналізу ($p = 1,03 \times 10^{-2}$). При ахалазії період перистальтичної хвилі був приблизно на 29 % нижчим за контрольний рівень, однак різниця з контролем не досягала статистичної значущості ($p = 0,287$). Між ГСОД та ахалазією значущої різниці також не встановлено ($p = 0,627$). Ці дані свідчать, що часові параметри перистальтики можуть бути чутливішими до моторних порушень, ніж амплітудні характеристики.

Категоріальний аналіз періоду перистальтичної хвилі також підтвердив наявність змін моторної організації стравоходу ($\chi^2 = 14,20$; $p = 0,0067$; Cramer's $V = 0,33$). У контрольній групі нормальний період перистальтичної хвилі визначався у 92 % випадків. При ГСОД частка нормального періоду знижувалася до 57 %, а знижений період спостерігався у 33 % пацієнтів. При ахалазії нормальний період визначався лише у 33 %, тоді як підвищений період спостерігався у 50 %. Це свідчить, що в обох патологічних групах порушувалася часова організація перистальтичної активності, але характер цих змін був різним.

Наявність перистальтичних хвиль також суттєво відрізнялася між групами ($\chi^2 = 26,48$; $p = 1,78 \times 10^{-6}$; Cramer's $V = 0,36$). У контрольній групі перистальтичні хвилі були наявні у 70 % обстежених. При ГСОД вони визначалися лише у 37 % пацієнтів, а при ахалазії – лише в 11 %. Відповідно, відсутність перистальтичних хвиль була найбільш характерною для ахалазії – 89 %, але також часто спостерігалася при ГСОД – 63 %. Отже, для характеристики моторних порушень важливим був не лише рівень амплітуди, а сам факт збереження або втрати перистальтичної активності.

Амплітуда ритмічних скорочень мала тенденцію до зниження у патологічних групах, але загальні відмінності не досягали прийнятого рівня статистичної значущості ($N = 5,87$; $p = 0,053$; $\varepsilon^2 = 0,05$). У пацієнтів із ГСОД цей показник був приблизно на 9 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії – приблизно на 27 % нижчим. Попарне порівняння контролю з ахалазією показувало наближення до значущості ($p = 0,018$), однак з урахуванням скоригованого порогу для Dunn test це порівняння не вважалося статистично значущим. Тому амплітуду ритмічних скорочень доцільно трактувати як тенденційний, але не самостійний диференційний показник.

Період ритмічних скорочень не мав статистично значущих міжгрупових відмінностей ($N = 1,58$; $p = 0,454$; $\varepsilon^2 = 0,00$). Описово цей показник був дещо вищим у патологічних групах: при ГСОД – приблизно на 4 %, при ахалазії – на 19 % порівняно з контролем. Однак ці відмінності не були статистично підтверджені, тому період ритмічних скорочень не мав самостійної інформативності для розмежування груп.

Водночас наявність ритмічних хвиль скорочення статистично значущо відрізнялася між групами ($\chi^2 = 9,10$; $p = 0,0106$; Cramer's $V = 0,21$). У контрольній групі ритмічні хвилі були присутні у 71 % обстежених, тоді як при ГСОД – у 43 %, а при ахалазії – у 33 %. Відсутність ритмічних хвиль скорочення найчастіше визначалася при ахалазії – 67 %, а також була характерною для більш ніж половини пацієнтів із ГСОД – 57 %. Це вказує на порушення регулярної моторної активності у патологічних групах, більш виражене при ахалазії.

Атонія стравоходу також статистично значущо відрізнялася між досліджуваними групами ($\chi^2 = 17,41$; $p = 0,0002$; Cramer's $V = 0,30$). У контрольній групі вона спостерігалася лише у 10 % обстежених. При ГСОД атонія визначалася у 44 % пацієнтів, тобто була більш ніж у 4 рази частішою, ніж у контролі. При ахалазії вона спостерігалася у 63 % пацієнтів, тобто була більш ніж у 6 разів частішою порівняно з контрольною групою. Це підтверджує, що ахалазія супроводжується більш вираженим моторним порушенням стравоходу, хоча ознаки моторної недостатності також характерні для значної частини пацієнтів із ГСОД.

Для наочного представлення ключових манометричних змін доцільно подати узагальнювальний рисунок (рис 3.4.1).

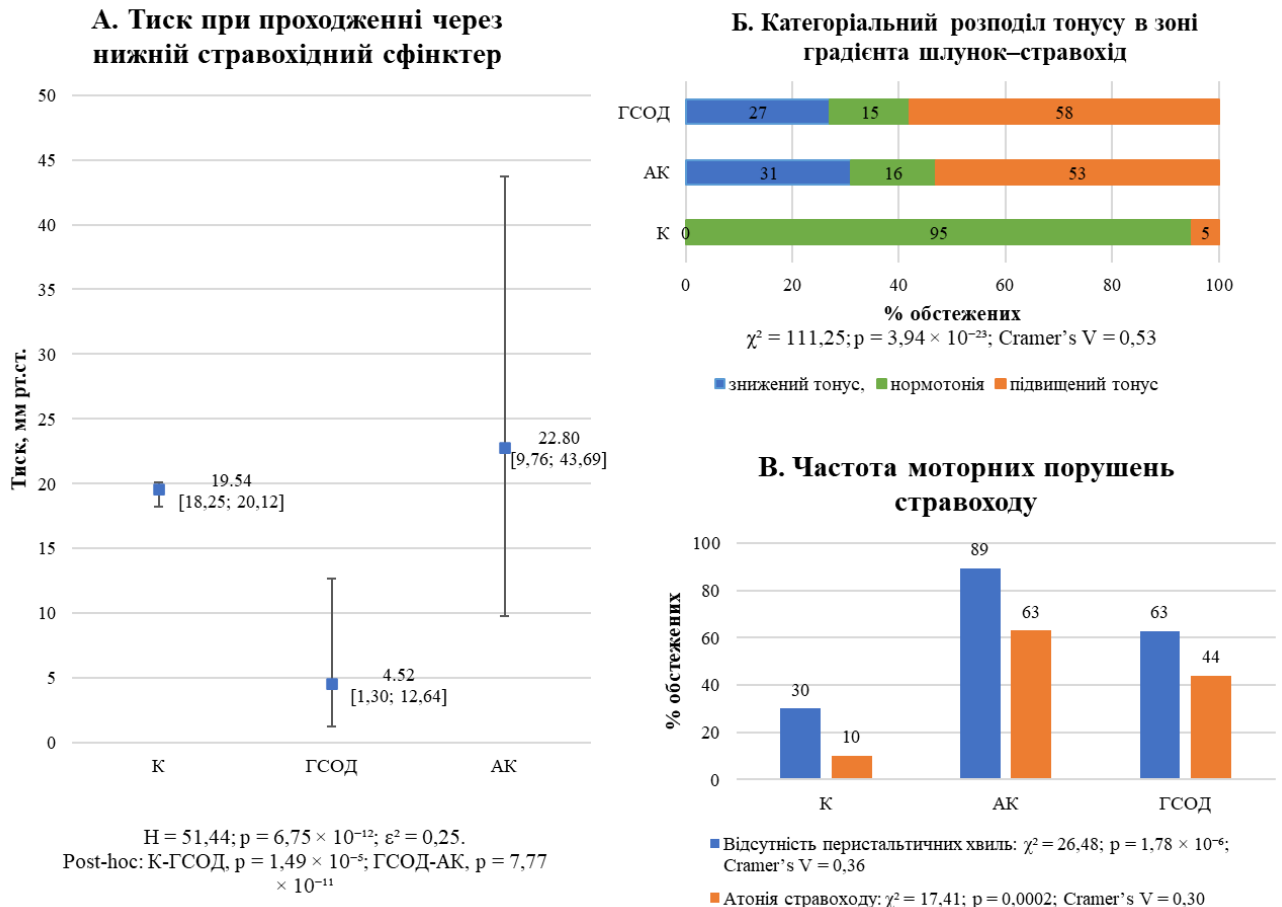


Рисунок 3.4.1 Манометричний профіль порушень гастроєзофагеальної зони у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії.

А – тиск при проходженні через нижній стравохідний сфінктер; Б – категоріальний розподіл тонузу в зоні градієнта шлунок–стравохід; В – частота атонії стравоходу та відсутності перистальтичних хвиль у досліджуваних групах.

Рисунок показує головну ідею підрозділу: при ГСОД домінує зниження тонузу нижнього стравохідного сфінктера, тоді як при ахалазії – збережений або підвищений тонуз на тлі вираженішого порушення моторики.

Таким чином, манометричний аналіз показав, що ключовою відмінністю між ГСОД та ахалазією кардії є стан нижнього стравохідного сфінктера. При ГСОД тиск у цій зоні був знижений приблизно на 77 % порівняно з контролем, що свідчить про недостатність антирефлюксного бар'єра. При ахалазії тиск нижнього стравохідного

сфінктера не був зниженим, а порівняно з ГСОД був більш ніж у 5 разів вищим, що відповідає нейром'язовому моторно-дискоординаційному типу дисфункції гастроезофагеального переходу.

Пілородуоденальний перехід за кількісними значеннями тиску не мав статистично значущих відмінностей між групами, однак категоріальний аналіз показав виражений дисбаланс тонуусу в обох патологічних групах. Це може мати значення для формування дуоденогастрального компонента рефлюксу, особливо у поєднанні з підвищенням жовчних кислот у шлунковому соку.

Моторна активність стравоходу також була порушена при обох патологічних станах. Найбільш інформативними були не стільки амплітудні характеристики, скільки наявність або відсутність перистальтичних хвиль, часові параметри перистальтики, наявність ритмічних хвиль скорочення та атонія стравоходу. Найбільш виражені моторні порушення спостерігалися при ахалазії, однак у пацієнтів із ГСОД також виявлялися ознаки порушення перистальтичної та ритмічної активності.

Отримані результати підтверджують, що ГСОД та ахалазія мають різну фізіологічну спрямованість порушень гастроезофагеальної зони. Для ГСОД характерна сфінктерна недостатність із порушенням антирефлюксного бар'єра, тоді як для ахалазії це нейром'язове моторно-дискоординаційне порушення дисфункції гастроезофагеального переходу з більш вираженими моторними порушеннями. Водночас обидва стани супроводжуються змінами моторної організації верхніх відділів травного тракту, що доповнює картину секреторно-сфінктерного дисбалансу.

Після встановлення загальних секреторних, саліваційних і манометричних відмінностей між контрольною групою, пацієнтами з ГСОД та ахалазією кардії доцільним було проведення підгрупового аналізу. Оскільки грижі стравохідного отвору діафрагми мають різні анатомо-функціональні варіанти, наступним етапом дослідження було порівняння секреторно-сфінктерних змін при аксіальних і параезофагеальних грижах.

3.5. Особливості секреторно-сфінктерних змін при аксіальних і параезофагеальних грижах

Для уточнення впливу анатомічного типу грижі на секреторні, саліваційні та манометричні показники було проведено підгруповий аналіз пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми. Порівнювали три групи: контрольну групу, пацієнтів з аксіальними грижами та пацієнтів із параезофагеальними грижами.

Такий аналіз був необхідний для того, щоб з'ясувати, чи визначаються виявлені раніше секреторно-сфінктерні порушення самим фактом наявності грижі стравохідного отвору діафрагми, чи залежать від її анатомічного варіанта. До аналізу були включені найбільш інформативні показники шлункового соку, слини та манометрії: об'єм шлункового соку, глікопротеїни, жовчні кислоти, NOx, фукоза, об'єм слини, жовчні кислоти слини, тиск нижнього стравохідного сфінктера та період перистальтичної хвилі.

У структурі пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми переважали аксіальні грижі, які становили 74,70 % випадків. Параезофагеальні грижі виявлялися рідше – у 25,30 % пацієнтів. Отже, у загальній групі ГСОД домінував аксіальний тип грижі. Водночас серед військовослужбовців частка параезофагеальних гриж була вищою, ніж серед цивільних осіб, що вказує на певну неоднорідність підгруп, яку потрібно враховувати при інтерпретації результатів.

За результатами аналізу, обидва підтипи гриж мали подібний напрям секреторно-сфінктерних змін порівняно з контрольною групою. Найбільш виражені відмінності стосувалися показників шлункового соку – глікопротеїнів, жовчних кислот, NOx і фукози, а також тиску нижнього стравохідного сфінктера. Водночас статистично значущих відмінностей між аксіальними та параезофагеальними грижами для більшості показників не встановлено. Це свідчить, що секреторно-сфінктерний профіль більшою мірою визначався самим фактом наявності ГСОД, ніж її анатомічним підтипом.

Результати підгрупового аналізу наведено в таблиці 3.5.1

Таблиця 3.5.1 Ключові секреторні, саліваційні та манометричні показники при аксіальних і параезофагеальних грижах стравохідного отвору діафрагми

Показник	n (К/ГСОД- А/ГСОД- П)	К Me [Q1; Q3]	ГСОД-А Me [Q1; Q3]	ГСОД-П Me [Q1; Q3]	H / F	p	ϵ^2 / ω^2	Post-hoc
Об'єм шлункового соку, мл	13/78/22	2,60 [2,05; 5,35]	5,80 [2,88; 8,35]	5,60 [2,78; 7,58]	H = 8,08	0,018	0,06	К-ГСОД-А: p = $4,48 \times 10^{-3}$
Глікопротеїни шлункового соку, мг/мл	15/77/23	0,63 [0,36; 0,80]	0,08 [0,05; 0,14]	0,09 [0,07; 0,12]	H = 31,19	$1,69 \times 10^{-7}$	0,26	К-ГСОД-А: p = $2,48 \times 10^{-8}$; К-ГСОД-П: p = $2,71 \times 10^{-5}$
Жовчні кислоти шлункового соку, мкмоль/л	13/73/22	118,00 [113,00; 121,00]	167,00 [123,00; 264,00]	196,50 [123,00; 276,75]	H = 11,51	0,003	0,09	К-ГСОД-А: p = $1,07 \times 10^{-3}$; К-ГСОД-П: p = $2,66 \times 10^{-3}$

NOx шлункового соку, мкмоль/л	15/53/21	31,03 [24,39; 36,63]	91,18 [47,06; 144,12]	158,82 [97,06; 211,76]	H = 25,47	$2,95 \times 10^{-6}$	0,27	К-ГСОД-А: $p = 1,49 \times 10^{-4}$; К-ГСОД-П: $p = 5,28 \times 10^{-7}$
Фукоза шлункового соку, ммоль/л	10/54/18	1,12 [0,78; 1,25]	0,38 [0,19; 0,68]	0,28 [0,16; 0,74]	H = 10,95	0,004	0,11	К-ГСОД-А: $p = 2,04 \times 10^{-3}$; К-ГСОД-П: $p = 2,05 \times 10^{-3}$
Об'єм слини, мл	14/74/34	7,00 [5,25; 9,50]	15,00 [10,00; 20,75]	19,00 [10,00; 22,75]	H = 17,02	0,000202	0,13	К-ГСОД-А: $p = 1,17 \times 10^{-4}$; К-ГСОД-П: $p = 9,16 \times 10^{-5}$
Жовчні кислоти слини, мкмоль/л	14/73/34	$52,93 \pm 28,02$	$97,53 \pm 31,15$	$100,79 \pm 27,82$	F = 14,54	$2,26 \times 10^{-6}$	0,18	К-ГСОД-А: $p = 3,75 \times 10^{-6}$; К-ГСОД-П: $p = 5,10 \times 10^{-6}$

Тиск нижнього стравохідного сфінктера, мм рт. ст.	20/94/28	19,54 [18,25; 20,12]	4,76 [1,42; 15,00]	3,42 [1,04; 8,43]	H = 23,62	$7,45 \times 10^{-6}$	0,16	К-ГСОД-А: $p = 1,12 \times 10^{-5}$; К-ГСОД-П: $p = 5,54 \times 10^{-6}$
Період перистальтичної хвилі, с	14/35/11	16,98 [14,75; 18,31]	13,00 [11,17; 16,50]	12,67 [10,75; 16,00]	H = 7,35	0,025	0,09	К-ГСОД-А: $p = 1,37 \times 10^{-2}$

Примітки. Дані наведено як Me [Q1; Q3], окрім жовчних кислот слини, які подано як Mean \pm SD. К – контрольна група; ГСОД-А – пацієнти з аксіальними грижами стравохідного отвору діафрагми; ГСОД-П – пацієнти з паразофагеальними грижами стравохідного отвору діафрагми. Для показників із непараметричним розподілом застосовано критерій Kruskal–Wallis із post-hoc тестом Dunn; для жовчних кислот слини – ANOVA з post-hoc тестом Tukey HSD–Kramer. Для попарних порівнянь за тестом Dunn статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,0167$. ε^2 та ω^2 – показники розміру ефекту.

Об'єм шлункового соку був підвищеним в обох підгрупах гриж. При аксіальних грижах він був у 2,23 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 123 %. При параезофагеальних грижах об'єм шлункового соку був у 2,15 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало збільшенню приблизно на 115 %. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 8,08$; $p = 0,018$; $\varepsilon^2 = 0,06$). Після поправки Бонферроні значущою залишалася різниця між контролем і аксіальними грижами ($p = 4,48 \times 10^{-3}$). Порівняння контролю з параезофагеальними грижами не досягало скоригованого рівня значущості ($p = 0,038$), а відмінностей між аксіальними та параезофагеальними грижами не встановлено ($p = 0,604$).

Найбільш виражені секреторні зміни стосувалися глікопротеїнів шлункового соку. Їх вміст був різко зниженим в обох підтипах гриж. При аксіальних грижах рівень глікопротеїнів був приблизно у 7,9 раза нижчим, ніж у контролі, що відповідало зниженню на 87 %. При параезофагеальних грижах цей показник був приблизно у 7 разів нижчим за контрольний рівень, тобто знижувався на 86 %. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 31,19$; $p = 1,69 \times 10^{-7}$; $\varepsilon^2 = 0,26$). Значущими були порівняння контролю як з аксіальними грижами ($p = 2,48 \times 10^{-8}$), так і з параезофагеальними грижами ($p = 2,71 \times 10^{-5}$). Водночас між двома підтипами гриж статистично значущої різниці не було ($p = 0,447$). Це свідчить, що зниження глікопротеїнового компонента є спільною ознакою для аксіальних і параезофагеальних гриж.

Вміст жовчних кислот у шлунковому соку також був підвищеним в обох підгрупах. При аксіальних грижах він був у 1,42 раза вищим, ніж у контролі, тобто зростав приблизно на 42 %. При параезофагеальних грижах рівень жовчних кислот був у 1,67 раза вищим за контрольний показник, що відповідало збільшенню приблизно на 67 %. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 11,51$; $p = 0,003$; $\varepsilon^2 = 0,09$). Post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності контролю як з аксіальними ($p = 1,07 \times 10^{-3}$), так і з параезофагеальними грижами ($p = 2,66 \times 10^{-3}$). Відмінностей між аксіальними та параезофагеальними грижами не встановлено ($p = 0,785$). Отже, підвищення жовчних кислот було характерним для

обох типів гриж і вказувало на наявність дуоденогастрального компонента незалежно від анатомічного варіанта грижі.

NOx шлункового соку мав найбільш виражене підвищення серед аналізованих показників. При аксіальних грижах його рівень був у 2,94 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 194 %. При параезофагеальних грижах NOx був у 5,12 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало підвищенню приблизно на 412 %. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 25,47$; $p = 2,95 \times 10^{-6}$; $\epsilon^2 = 0,27$). Значущими були порівняння контролю з аксіальними грижами ($p = 1,49 \times 10^{-4}$) і контролю з параезофагеальними грижами ($p = 5,28 \times 10^{-7}$). Різниця між аксіальними та параезофагеальними грижами після поправки не досягала скоригованого рівня значущості ($p = 0,023$), хоча описово NOx був приблизно на 74 % вищим при параезофагеальних грижах, ніж при аксіальних. Тому цей показник можна розглядати як такий, що має тенденцію до більшого підвищення при параезофагеальному типі, але без статистично підтвердженого розмежування підтипів.

Фукоза шлункового соку була зниженою в обох підтипах гриж. При аксіальних грижах її рівень був приблизно на 66 % нижчим, ніж у контролі, а при параезофагеальних – на 75 % нижчим. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 10,95$; $p = 0,004$; $\epsilon^2 = 0,11$). Post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності між контролем і аксіальними грижами ($p = 2,04 \times 10^{-3}$), а також між контролем і параезофагеальними грижами ($p = 2,05 \times 10^{-3}$). Відмінностей між підтипами гриж не встановлено ($p = 0,571$). Отже, зниження фукози разом зі зниженням глікопротеїнів свідчить про порушення вуглеводвмісних компонентів слизового захисту при обох варіантах ГСОД.

Показники слини також демонстрували подібний напрям змін при аксіальних і параезофагеальних грижах. Об'єм слини при аксіальних грижах був у 2,14 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 114 %. При параезофагеальних грижах він був у 2,71 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало збільшенню приблизно на 171 %. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 17,02$; $p = 0,000202$; $\epsilon^2 = 0,13$). Значущими були

порівняння контролю з аксіальними грижами ($p = 1,17 \times 10^{-4}$) і контролю з параезофагеальними грижами ($p = 9,16 \times 10^{-5}$). Різниця між двома підтипами гриж була статистично незначущою ($p = 0,564$). Це свідчить, що посилення саливації є характерним для обох підтипів ГСОД і може відображати компенсаторну реакцію на подразнення верхніх відділів травного тракту.

Жовчні кислоти слини були підвищеними як при аксіальних, так і при параезофагеальних грижах. При аксіальних грижах їх рівень був у 1,84 раза вищим, ніж у контролі, тобто зростав приблизно на 84 %. При параезофагеальних грижах цей показник був у 1,90 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало підвищенню приблизно на 90 %. Міжгрупові відмінності були статистично значущими ($F = 14,54$; $p = 2,26 \times 10^{-6}$; $\omega^2 = 0,18$). Значущими були відмінності між контролем і аксіальними грижами ($p = 3,75 \times 10^{-6}$), а також між контролем і параезофагеальними грижами ($p = 5,10 \times 10^{-6}$). Відмінностей між підтипами гриж не встановлено ($p = 0,859$). Отже, підвищення жовчних кислот у слині є спільною ознакою для обох типів ГСОД і може розглядатися як додатковий неінвазивний маркер рефлюксного компонента.

Манометричний аналіз підтвердив, що основною функціональною ознакою обох підтипів гриж є зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера. При аксіальних грижах цей показник був приблизно у 4,1 раза нижчим, ніж у контролі, тобто знижувався на 76 %. При параезофагеальних грижах тиск нижнього стравохідного сфінктера був приблизно у 5,7 раза нижчим за контрольний рівень, що відповідало зниженню на 83 %. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 23,62$; $p = 7,45 \times 10^{-6}$; $\epsilon^2 = 0,16$). Значущими були порівняння контролю з аксіальними грижами ($p = 1,12 \times 10^{-5}$) і контролю з параезофагеальними грижами ($p = 5,54 \times 10^{-6}$). Водночас різниця між аксіальними та параезофагеальними грижами не була статистично значущою ($p = 0,249$). Це дозволяє вважати зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера спільним манометричним маркером ГСОД незалежно від типу грижі.

Період перистальтичної хвилі також був нижчим у пацієнтів із грижами. При аксіальних грижах він був приблизно на 23 % нижчим, ніж у контролі, а при

параезофагеальних – приблизно на 25 % нижчим. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($N = 7,35$; $p = 0,025$; $\varepsilon^2 = 0,09$). Після поправки Бонферроні значущою залишалася різниця між контролем і аксіальними грижами ($p = 1,37 \times 10^{-2}$). Порівняння контролю з параезофагеальними грижами не досягало скоригованого рівня значущості ($p = 0,021$), а відмінностей між аксіальними та параезофагеальними грижами не встановлено ($p = 0,657$). Отже, часові параметри перистальтичної активності змінювалися при ГСОД, але не дозволяли чітко розмежувати її підтипи.

Для наочного представлення результатів було сформовано один узагальнений рисунок, що відображає основні виявлені закономірності (рис.3.5.1).

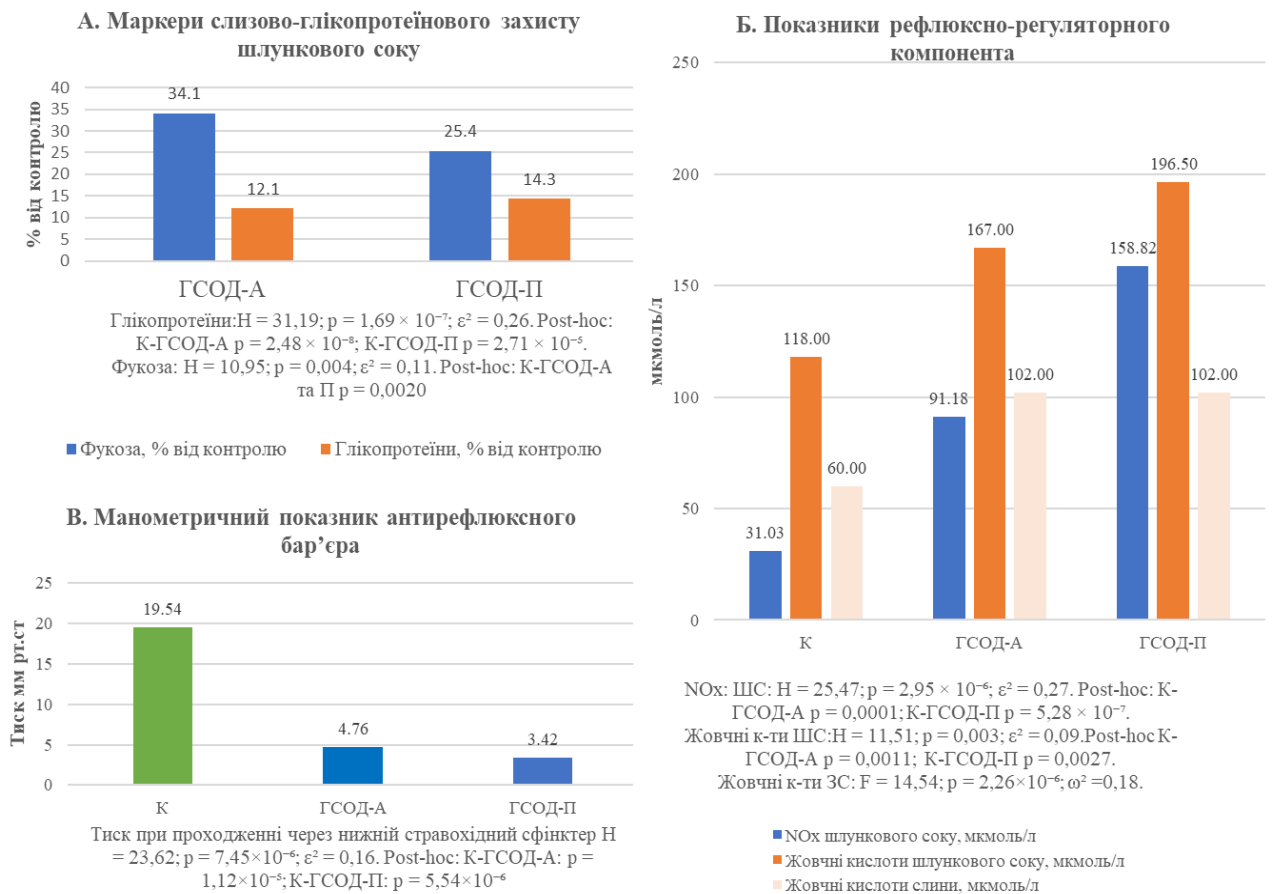


Рисунок 3.5.1. Узагальнена характеристика секреторно-сфінктерного профілю при аксіальних і параезофагеальних грижах стравохідного отвору діафрагми.

А – маркери слизово-глікопротеїнового захисту шлункового соку, подані у відсотках від контрольної групи; Б – жовчні кислоти шлункового соку, жовчні

кислоти слини та NOx шлункового соку як показники рефлюксно-регуляторного компонента; В – тиск нижнього стравохідного сфінктера як манометричний показник антирефлюксного бар'єра.

Примітки. ШС – шлунковий сік; ЗС – змішана слина; NOx – сумарні стабільні метаболіти оксиду азоту.

Рисунок 3.5.1 відображає головну закономірність: обидва підтипи грижі мають подібний напрям змін порівняно з контрольною групою, тоді як відмінності між аксіальними та параезофагеальними грижами для більшості показників статистично не підтверджуються.

Таким чином, підгруповий аналіз показав, що аксіальні та параезофагеальні грижі мають подібний секреторно-сфінктерний профіль. Обидва підтипи характеризувалися зниженням глікопротеїнів і фукози у шлунковому соку, підвищенням жовчних кислот і NOx у шлунковому соку, збільшенням об'єму слини, підвищенням жовчних кислот у слині та вираженим зниженням тиску нижнього стравохідного сфінктера.

Основні відмінності спостерігалися між контрольною групою та пацієнтами з грижами, тоді як між аксіальними та параезофагеальними грижами статистично значущих розбіжностей для більшості показників не встановлено. Отже, тип грижі меншою мірою визначав секреторно-сфінктерний профіль, ніж сам факт наявності грижі стравохідного отвору діафрагми.

Отримані результати дозволяють розглядати аксіальні та параезофагеальні грижі як варіанти одного патофізіологічного спектра, для якого характерні недостатність нижнього стравохідного сфінктера, порушення слизово-глікопротеїнового захисту, рефлюксний компонент за жовчними кислотами та виражені зміни NOx у шлунковому соку. Це підтверджує доцільність подальшого аналізу ГСОД як єдиної клініко-функціональної групи з урахуванням підтипу грижі як додаткової, але не провідної ознаки.

3.6. Особливості секреторно-сфінктерних змін при ахалазії кардії I–III типів

Для уточнення ролі клінічного типу ахалазії кардії було проведено підгруповий аналіз пацієнтів з ахалазією I, II та III типів. Порівняння виконували між контрольною групою та трьома підтипами ахалазії. Такий аналіз був необхідний для того, щоб з'ясувати, чи є секреторні, саливаційні та манометричні зміни спільними для ахалазії загалом, чи вони мають типоспецифічні особливості.

До аналізу були включені ключові показники шлункового соку, слини та манометрії: об'єм шлункового соку, пепсин, глікопротеїни, жовчні кислоти шлункового соку, нейрамінова кислота, фукоза, об'єм слини, жовчні кислоти та NOx слини, тиск нижнього стравохідного сфінктера й амплітуда ритмічних скорочень. Ці показники дозволяли оцінити секреторну активність, ферментативний компонент, стан слизово-глікопротеїнового захисту, наявність рефлюксного компонента та моторно-сфінктерні особливості при різних типах ахалазії.

У загальній групі пацієнтів з ахалазією кардії найчастіше визначався II тип – 43,00 % випадків. III тип становив 32,00 %, а I тип – 25,00 %. Отже, у досліджуваній вибірці переважав II тип ахалазії. Розподіл типів серед військовослужбовців і цивільних осіб був подібним: II тип спостерігався у 50,00 % військовослужбовців та 42,00 % цивільних осіб, III тип – відповідно у 30,00 % і 32,00 %, I тип – у 20,00 % і 25,00 %. Це свідчить, що за структурою типів ахалазії підгрупи військовослужбовців і цивільних не мали виражених розбіжностей.

За результатами аналізу, усі типи ахалазії супроводжувалися змінами секреторного профілю шлункового соку порівняно з контрольною групою. Найбільш стабільними спільними ознаками були збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот і зниження глікопротеїнів. Водночас ахалазія II–III типів мала більш виражені зміни ферментативного та слизово-глікопротеїнового компонентів, зокрема за рівнем пепсину, фукози та нейрамінової кислоти.

Результати підгрупового аналізу наведено в таблиці 3.6.1.

Таблиця 3.6.1 Ключові секреторні, саліваційні та манометричні показники при ахалазії кардії I–III типів

Показник	n (К/АК-1/АК-2/АК-3)	К Me [Q1; Q3]	АК-1 Me [Q1; Q3]	АК-2 Me [Q1; Q3]	АК-3 Me [Q1; Q3]	H / F	p	ϵ^2 / ω^2	Post-hoc
Об'єм шлункового соку, мл	13/10/25/15	2,60 [2,10; 4,70]	9,50 [6,38; 10,08]	7,80 [4,50; 10,50]	7,20 [5,70; 9,20]	H = 15,03	0,002	0,20	К–АК-1: $p = 7,38 \times 10^{-4}$; К–АК-2: $p = 9,79 \times 10^{-4}$; К–АК-3: $p = 3,77 \times 10^{-3}$
Пепсин, мг/мл	14/10/24/15	0,92 [0,70; 1,21]	0,98 [0,84; 1,64]	0,33 [0,07; 0,66]	0,19 [0,01; 0,55]	H = 20,96	0,000108	0,30	К–АК-2: $p = 1,69 \times 10^{-3}$; К–АК-3: $p = 9,43 \times 10^{-4}$; АК-1–АК-2: $p = 1,62 \times 10^{-3}$; АК-1–АК-3: $p = 8,69 \times 10^{-4}$
Глікопротеїни, мг/мл	15/10/24/15	0,63 [0,36; 0,80]	0,09 [0,05; 0,16]	0,10 [0,07; 0,16]	0,07 [0,04; 0,16]	H = 24,98	$1,56 \times 10^{-5}$	0,37	К–АК-1: $p = 5,77 \times 10^{-4}$; К–АК-2: $p = 3,66 \times 10^{-5}$; К–АК-3: $p = 7,51 \times 10^{-6}$
Жовчні кислоти шлункового соку, мкмоль/л	13/10/23/14	118,00 [113,00; 121,00]	186,50 [146,75; 326,00]	211,00 [138,50; 545,00]	303,00 [140,25; 387,00]	H = 20,78	0,000117	0,32	К–АК-1: $p = 2,39 \times 10^{-3}$; К–АК-2: $p = 1,50 \times 10^{-5}$; К–АК-3: $p = 3,74 \times 10^{-4}$

Нейрамінова кислота, ммоль/л	11/10/21/13	0,08 [0,05; 0,08]	0,05 [0,03; 0,33]	0,22 [0,13; 0,29]	0,19 [0,09; 0,22]	H = 13,39	0,004	0,20	K-АК-2: p = 1,30 × 10 ⁻³
Фукоза, ммоль/л	10/10/21/13	1,12 [0,78; 1,25]	0,47 [0,17; 0,71]	0,38 [0,19; 0,75]	0,26 [0,15; 0,34]	H = 14,28	0,003	0,23	K-АК-2: p = 5,45 × 10 ⁻³ ; K-АК-3: p = 2,08 × 10 ⁻⁴
Об'єм слини, мл	14/4/9/7	7,00 [5,25; 9,50]	17,50 [13,75; 23,75]	10,00 [10,00; 12,00]	20,00 [20,00; 25,00]	H = 18,63	0,000325	0,52	K-АК-1: p = 4,17 × 10 ⁻³ ; K-АК-3: p = 1,06 × 10 ⁻⁴
Жовчні кислоти слини, мкмоль/л	14/4/9/7	52,93 ± 28,02	83,94 ± 66,90	129,11 ± 31,96	88,14 ± 26,54	Welch F = 10,28	0,002	0,41	K-АК-2: p = 1,47 × 10 ⁻⁴
NOx слини, мкмоль/л	14/3/8/7	8,06 [6,03; 9,92]	35,30 [28,68; 44,12]	5,15 [4,04; 8,09]	14,71 [6,62; 117,65]	H = 8,65	0,034	0,20	АК-1-АК-2: p = 7,63 × 10 ⁻³
Тиск нижнього стравохідного сфінктера, мм рт. ст.	20/16/25/16	19,54 [18,25; 20,12]	14,67 [6,88; 22,60]	26,57 [9,76; 43,43]	43,69 [15,50; 66,34]	H = 7,35	0,061	0,06	Значущих пар за p < 0,0083 немає

Амплітуда ритмічних скорочень, мм рт. ст.	15/6/9/4	7,79 ± 3,71	5,41 ± 1,76	3,52 ± 1,08	9,22 ± 9,61	Welch F = 6,25	0,013	0,14	K-АК-2: $p = 3,01 \times 10^{-3}$
--	----------	-------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	-------	------	-----------------------------------

Примітки. Дані подано як Me [Q1; Q3], окрім параметричних показників, поданих як Mean ± SD. К – контрольна група; АК-1 – ахалазія кардії I типу; АК-2 – ахалазія кардії II типу; АК-3 – ахалазія кардії III типу. Непараметричні показники аналізували за критерієм Kruskal–Wallis із post-hoc тестом Dunn; параметричні – за Welch ANOVA з post-hoc тестом Games–Howell. Для попарних порівнянь Dunn test статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,0083$. ε^2 та ω^2 – розміри ефекту.

Об'єм шлункового соку був підвищеним при всіх типах ахалазії. При ахалазії I типу він був у 3,65 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 265 %. При ахалазії II типу об'єм був у 3,00 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало збільшенню на 200 %. При ахалазії III типу цей показник був у 2,77 раза вищим, тобто зростав приблизно на 177 %. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 15,03$; $p = 0,002$; $\varepsilon^2 = 0,20$). Post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності між контролем і всіма типами ахалазії: К–АК-1 – $p = 7,38 \times 10^{-4}$, К–АК-2 – $p = 9,79 \times 10^{-4}$, К–АК-3 – $p = 3,77 \times 10^{-3}$. Отже, збільшення об'єму шлункового соку було спільною ознакою ахалазії незалежно від її типу.

Ферментативний компонент шлункового соку мав більш виражені типоспецифічні особливості. Вміст пепсину при ахалазії I типу був близьким до контрольного рівня і навіть описово дещо вищим – приблизно на 7 %. Натомість при ахалазії II типу пепсин був нижчим приблизно на 64 %, а при ахалазії III типу – приблизно на 79 % порівняно з контролем. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 20,96$; $p = 0,000108$; $\varepsilon^2 = 0,30$). Значущими були порівняння контролю з ахалазією II типу ($p = 1,69 \times 10^{-3}$) та III типу ($p = 9,43 \times 10^{-4}$), а також ахалазії I типу з II типом ($p = 1,62 \times 10^{-3}$) і III типом ($p = 8,69 \times 10^{-4}$). Це свідчить, що зниження пепсину було характерним переважно для ахалазії II–III типів, тоді як при I типі ферментативний компонент залишався відносно збереженим.

Зміни слизово-глікопротеїнового бар'єра були вираженими при всіх типах ахалазії. Вміст глікопротеїнів знижувався при ахалазії I типу приблизно на 86 %, при II типі – на 84 %, при III типі – на 89 % порівняно з контролем. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 24,98$; $p = 1,56 \times 10^{-5}$; $\varepsilon^2 = 0,37$). Post-hoc аналіз підтвердив відмінності між контролем і всіма типами ахалазії: К–АК-1 – $p = 5,77 \times 10^{-4}$, К–АК-2 – $p = 3,66 \times 10^{-5}$, К–АК-3 – $p = 7,51 \times 10^{-6}$. Отже, зниження глікопротеїнів було однією з найстабільніших ознак ахалазії незалежно від її типу.

Жовчні кислоти шлункового соку також були підвищені при всіх типах ахалазії. При I типі їх рівень був у 1,58 раза вищим, ніж у контролі, тобто зростав приблизно на 58 %. При II типі він був у 1,79 раза вищим, що відповідало

збільшенню на 79 %. При III типі жовчні кислоти були у 2,57 раза вищими за контрольний рівень, тобто підвищувалися приблизно на 157 %. Загальні відмінності були статистично значущими ($N = 20,78$; $p = 0,000117$; $\varepsilon^2 = 0,32$). Post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності контролю з усіма типами ахалазії: K-АК-1 – $p = 2,39 \times 10^{-3}$, K-АК-2 – $p = 1,50 \times 10^{-5}$, K-АК-3 – $p = 3,74 \times 10^{-4}$. Найвищі медіанні значення жовчних кислот спостерігалися при ахалазії III типу, що може свідчити про більш виражений рефлюксний компонент у цієї підгрупи.

Нейрамінова кислота мала нерівномірний профіль змін. При ахалазії I типу її медіанне значення було описово нижчим, ніж у контролі, тоді як при II та III типах – вищим. Найбільш виражене підвищення спостерігалось при ахалазії II типу: показник був приблизно у 2,75 раза вищим за контрольний рівень. При III типі нейрамінова кислота була приблизно у 2,38 раза вищою, ніж у контролі. Загальні відмінності були статистично значущими ($N = 13,39$; $p = 0,004$; $\varepsilon^2 = 0,20$), однак після поправки значущою залишалася лише різниця між контролем і ахалазією II типу ($p = 1,30 \times 10^{-3}$). Отже, підвищення нейрамінової кислоти найбільш чітко проявлялося при ахалазії II типу.

Фукоза шлункового соку була зниженою переважно при ахалазії II та III типів. При I типі її рівень був приблизно на 58 % нижчим, ніж у контролі, при II типі – на 66 %, при III типі – на 77 %. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($N = 14,28$; $p = 0,003$; $\varepsilon^2 = 0,23$). За результатами post-hoc аналізу значущими були порівняння контролю з ахалазією II типу ($p = 5,45 \times 10^{-3}$) та III типу ($p = 2,08 \times 10^{-4}$). Це свідчить, що порушення вуглеводвмісних компонентів слизового бар'єра було найбільш вираженим при II–III типах ахалазії.

Саліваційні показники при ахалазії I–III типів демонстрували менш однорідний профіль, ніж показники шлункового соку. Об'єм порції слини був підвищеним переважно при I та III типах. При ахалазії I типу він був у 2,50 раза вищим за контроль, тобто збільшувався на 150 %. При II типі – у 1,43 раза вищим, що відповідало збільшенню на 43 %. При III типі об'єм слини був у 2,86 раза вищим за контрольний рівень, тобто зростав приблизно на 186 %. Загальні відмінності були статистично значущими ($N = 18,63$; $p = 0,000325$; $\varepsilon^2 = 0,52$). Значущими були

порівняння контролю з ахалазією I типу ($p = 4,17 \times 10^{-3}$) та III типу ($p = 1,06 \times 10^{-4}$). Отже, збільшення салівації було найбільш характерним для I та III типів ахалазії.

Жовчні кислоти слини були найбільш підвищені при ахалазії II типу. При I типі їх середнє значення було у 1,59 раза вищим, ніж у контролі, при II типі – у 2,44 раза вищим, при III типі – у 1,67 раза вищим. Загальні відмінності були статистично значущими за Welch ANOVA ($F = 10,28$; $p = 0,002$; $\omega^2 = 0,41$). За результатами Games–Howell post-hoc test значущою була різниця між контролем і ахалазією II типу ($p = 1,47 \times 10^{-4}$). Отже, саме при ахалазії II типу саліваційний показник жовчних кислот найбільш чітко відображав рефлюксий компонент.

NOx у слині мав виражену міжтипову варіабельність. При ахалазії I типу його рівень був приблизно у 4,38 раза вищим, ніж у контролі, тоді як при II типі – приблизно на 36 % нижчим за контроль. При III типі NOx був у 1,83 раза вищим за контрольний рівень, однак значення цього показника мали широку варіабельність. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 8,65$; $p = 0,034$; $\epsilon^2 = 0,20$). Post-hoc аналіз підтвердив різницю між ахалазією I та II типів ($p = 7,63 \times 10^{-3}$). Це свідчить, що NOx слини не мав лінійного зростання від I до III типу, а відображав нерівномірну метаболічну відповідь у різних підтипах ахалазії.

Манометричний аналіз при ахалазії I–III типів мав менш однозначний характер. Тиск при проходженні через нижній стравохідний сфінктер описово був нижчим при I типі, вищим при II типі та найбільш високим при III типі. Порівняно з контролем, при I типі цей показник був приблизно на 25 % нижчим, при II типі – на 36 % вищим, при III типі – у 2,24 раза вищим. Однак загальні відмінності не досягали статистичної значущості ($H = 7,35$; $p = 0,061$; $\epsilon^2 = 0,06$), а значущих post-hoc пар за скоригованим порогом $p < 0,0083$ не встановлено. Тому тенденцію до підвищення тиску нижнього стравохідного сфінктера при III типі ахалазії слід інтерпретувати обережно.

Амплітуда ритмічних скорочень мала статистично значущі відмінності за Welch ANOVA ($F = 6,25$; $p = 0,013$; $\omega^2 = 0,14$). При ахалазії I типу вона була приблизно на 31 % нижчою, ніж у контролі, при II типі – приблизно на 55 % нижчою, а при III типі – описово на 18 % вищою. За результатами Games–Howell

post-hoc test значущою була різниця між контролем і ахалазією II типу ($p = 3,01 \times 10^{-3}$). Отже, зниження амплітуди ритмічних скорочень найбільш чітко проявлялося при ахалазії II типу.

Узагальнювальний рисунок 3.6.1 відображає основні напрями секреторно-сфінктерних змін при ахалазії кардії I–III типів порівняно з контрольною групою. Для всіх типів ахалазії характерними були збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот шлункового соку та зниження глікопротеїнів, тоді як типоспецифічні особливості проявлялися переважно зниженням пепсину й фукози при II–III типах, підвищенням жовчних кислот слини та зниженням амплітуди ритмічних скорочень при II типі, а також тенденцією до підвищення тиску нижнього стравохідного сфінктера при III типі.

Найбільш виражений секреторно-бар'єрний зсув спостерігався при ахалазії II–III типів. При II типі він проявлявся зниженням пепсину, підвищенням нейрамінової кислоти, підвищенням жовчних кислот у слині та зниженням амплітуди ритмічних скорочень. При III типі більш характерними були виражене підвищення жовчних кислот шлункового соку, зниження фукози та тенденція до підвищення тиску нижнього стравохідного сфінктера. Слина при ахалазії відображала окремі рефлюксні та метаболічні зміни, але мала менш стабільний профіль порівняно зі шлунковим соком. Манометричні відмінності між типами ахалазії були менш однозначними, що частково може бути пов'язано з невеликими розмірами окремих підгруп, особливо при аналізі саліваційних показників і ритмічної активності.

Отже, тип ахалазії може модифікувати секреторно-сфінктерний профіль, однак ці результати слід розглядати як уточнювальні. Основними ознаками ахалазії незалежно від типу залишаються збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот, зниження глікопротеїнів та порушення окремих показників моторно-сфінктерної активності.

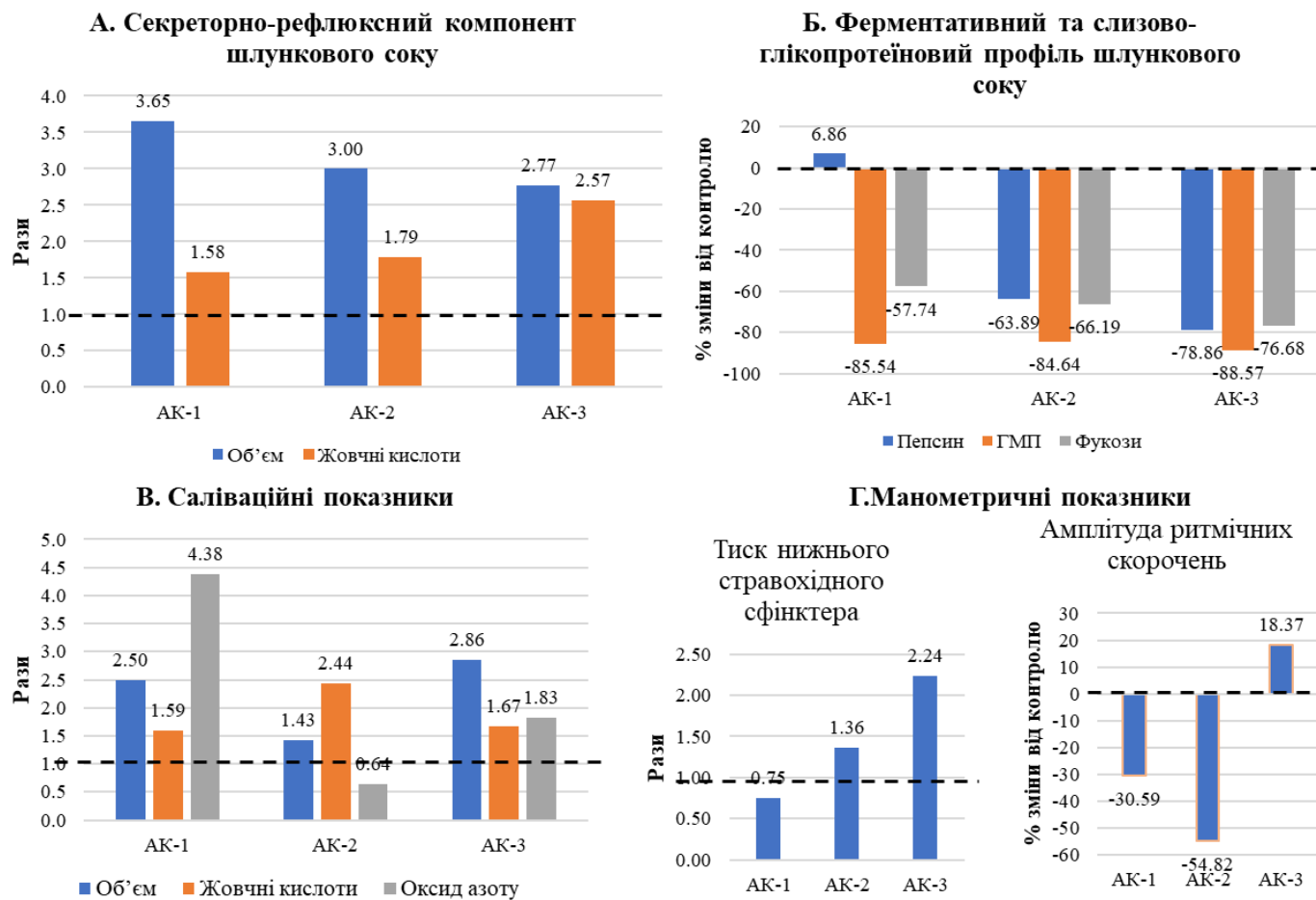


Рисунок 3.6.1. Секреторно-сфінктерний профіль при ахалазії кардії I–III типів порівняно з контрольною групою.

А – об'єм шлункового соку та жовчні кислоти шлункового соку як маркери секреторно-рефлюксного компонента; Б – пепсин, глікопротеїни та фукоза як маркери ферментативного й слизово-глікопротеїнового профілю; В – жовчні кислоти та NOx слини як саліваційні маркери; Г – тиск нижнього стравохідного сфінктера й амплітуда ритмічних скорочень як манометричні показники

3.7. Особливості секреторної активності та тону сфінктерних зон у військовослужбовців і цивільних осіб

Для оцінки можливого впливу військово-цивільного статусу на секреторно-сфінктерний профіль було проведено додатковий підгруповий аналіз. Порівнювали п'ять груп: контрольну групу, пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми серед військовослужбовців, пацієнтів із грижами серед цивільних осіб, пацієнтів з ахалазією кардії серед військовослужбовців та пацієнтів з ахалазією серед цивільних осіб.

Цей етап розглядали як уточнювальний, оскільки чисельність окремих підгруп була нерівномірною, особливо у групі військовослужбовців з ахалазією кардії. Основну увагу приділяли не ізольованому порівнянню військовослужбовців і цивільних осіб, а аналізу того, чи змінюється секреторно-сфінктерний профіль у межах однакової нозології: гриж стравохідного отвору діафрагми або ахалазії кардії.

Перед аналізом основних показників було оцінено структуру клінічних підгруп. Для ахалазії кардії статистично значущих відмінностей у розподілі типів між військовослужбовцями та цивільними особами не встановлено: у всіх підгрупах переважав II тип ахалазії. Отже, тип ахалазії не був пов'язаний із військово-цивільним статусом. Натомість для гриж стравохідного отвору діафрагми встановлено відмінності у розподілі типів: серед військовослужбовців частіше траплялися параезофагеальні грижі, тоді як серед цивільних осіб переважав аксіальний тип. Це свідчить про певну структурну неоднорідність підгруп, яку потрібно враховувати при інтерпретації результатів.

Результати підгрупового аналізу наведено в таблиці 3.7.1.

Таблиця 3.7.1 Ключові секреторні, саліваційні та манометричні показники у військовослужбовців і цивільних осіб

Показник	n (К/ГСОД-В/ГСОД-Ц/АК-В/АК-Ц)	К Me [Q1; Q3]	ГСОД-В Me [Q1; Q3]	ГСОД-Ц Me [Q1; Q3]	АК-В Me [Q1; Q3]	АК-Ц Me [Q1; Q3]	Н / F	p	ε^2 / ω^2	Post-hoc
Об'єм шлункового соку, мл	13/23/77/7/43	2,60 [2,10; 4,70]	6,20 [4,70; 7,75]	5,50 [2,70; 8,30]	8,40 [7,15; 10,60]	7,30 [5,00; 10,05]	Н = 20,09	4,78 × 10 ⁻⁴	0,10	К-АК-В: p = 4,12 × 10 ⁻⁴ ; К-АК-Ц: p = 1,41 × 10 ⁻⁴
Глікопротеїни шлункового соку, мг/мл	15/22/78/7/42	0,63 [0,36; 0,80]	0,08 [0,07; 0,10]	0,08 [0,05; 0,14]	0,09 [0,05; 0,22]	0,09 [0,06; 0,16]	Н = 32,12	1,81 × 10 ⁻⁶	0,18	К-ГСОД-В: p = 1,75 × 10 ⁻⁶ ; К-ГСОД-Ц: p = 3,23 × 10 ⁻⁸ ; К-АК-В: p = 0,002; К-АК-Ц: p = 3,90 × 10 ⁻⁶

Жовчні кислоти шлункового соку, мкмоль/л	13/22/73/7/40	118,00 [113,00; 121,00]	172,50 [117,00; 243,75]	167,00 [123,00; 397,00]	197,00 [132,00; 204,00]	303,00 [140,00; 450,25]	$H = 21,83$	$2,16 \times 10^{-4}$	0,12	К-ГСОД- Ц: $p = 4,77 \times 10^{-4}$; К- АК-Ц: $p = 4,42 \times 10^{-6}$
NOx шлункового соку, мкмоль/л	15/22/52/7/30	31,03 [24,39; 36,63]	121,33 [61,76; 194,12]	101,89 [55,88; 187,50]	30,88 [20,59; 41,16]	63,24 [23,90; 123,16]	$H = 25,06$	$4,88 \times 10^{-5}$	0,17	К-ГСОД- В: $p = 7,95 \times 10^{-5}$; К- ГСОД-Ц: $p = 1,94 \times 10^{-5}$
Фукоза шлункового соку, ммоль/л	10/20/52/7/37	1,12 [0,78; 1,25]	0,38 [0,22; 0,62]	0,36 [0,19; 0,73]	0,84 [0,58; 0,96]	0,26 [0,15; 0,45]	$H = 17,86$	0,001316	0,11	К-ГСОД- Ц: $p = 0,001$; К- АК-Ц: $p = 1,05 \times 10^{-4}$
Об'єм слини, мл	14/49/59/7/13	7,00 [5,25; 9,50]	19,00 [10,00; 23,00]	15,00 [8,55; 20,00]	12,00 [10,00; 20,00]	18,00 [10,00; 20,00]	$H = 20,44$	$4,08 \times 10^{-4}$	0,12	К-ГСОД- В: $p = 8,45 \times$

										10^{-6} ; К-ГСОД-Ц: $p = 3,71 \times 10^{-4}$; К-АК-Ц: $p = 8,86 \times 10^{-4}$
Жовчні кислоти слини, МКМОЛЬ/Л	14/48/59/7/13	52,93 ± 28,02	110,94 ± 26,46	88,51 ± 29,20	99,54 ± 51,23	109,08 ± 39,42	Welch F = 12,43	$9,27 \times 10^{-6}$	0,23	К-ГСОД-В: $p = 8,96 \times 10^{-6}$; К-ГСОД-Ц: $p = 0,003$; К-АК-Ц: $p = 0,003$; ГСОД-В-ГСОД-Ц: $p = 6,13 \times 10^{-4}$
Тиск пілоро- дуоденального переходу, мм рт. ст.	20/28/94/6/49	17,58 [15,19; 20,11]	23,02 [8,54; 49,47]	31,15 [12,09; 56,38]	18,01 [9,74; 37,62]	23,91 [11,31; 43,86]	H = 5,04	0,283	0,01	Значущих пар немає

Тиск нижнього стравохідного сфінктера, мм рт. ст.	20/28/94/6/51	19,54 [18,25; 20,12]	3,49 [1,08; 8,32]	4,96 [1,47; 13,24]	23,54 [10,64; 39,41]	22,80 [10,14; 44,01]	H = 52,35	1,17×10 ⁻¹⁰	0,25	К-ГСОД-В: p = 4,00 × 10 ⁻⁵ ; К-ГСОД-Ц: p = 5,09 × 10 ⁻⁵ ; ГСОД-В-АК-Ц: p = 3,36 × 10 ⁻⁷ ; ГСОД-Ц-АК-Ц: p = 1,05 × 10 ⁻⁸
Вік, роки	31/54/111/10/59	39,00 [25,50; 47,00]	43,50 [32,00; 49,75]	57,00 [47,00; 63,00]	38,50 [34,00; 39,75]	53,00 [33,50; 56,50]	H = 58,23	6,82×10 ⁻¹²	0,21	К-ГСОД-Ц: p = 2,47 × 10 ⁻⁸ ; К-АК-Ц: p = 3,14 × 10 ⁻³ ; ГСОД-В-

										ГСОД-Ц: p = 1,10 × 10 ⁻⁸ ; ГСОД-Ц– АК-В: p = 4,17 × 10 ⁻⁵ ; ГСОД-Ц– АК-Ц: p = 3,01 × 10 ⁻³
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Примітки. Дані наведено як Me [Q1; Q3], окрім жовчних кислот слини, які подано як Mean ± SD. К – контрольна група; ГСОД В – пацієнти-військовослужбовці з грижами стравохідного отвору діафрагми; ГСОД Ц – цивільні пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми; АК В – пацієнти-військовослужбовці з ахалазією кардії; АК Ц – цивільні пацієнти з ахалазією кардії. Непараметричні показники аналізували за критерієм Kruskal–Wallis із post-hoc тестом Dunn; жовчні кислоти слини – за Welch ANOVA з post-hoc тестом Games–Howell. Для Dunn test при п’яти групах статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,005$. ε^2 та ω^2 – розміри ефекту.

За показниками шлункового соку об'єм секреції був підвищеним у всіх патологічних підгрупах порівняно з контролем. При грижах у військовослужбовців він був у 2,38 раза вищим за контрольний рівень, тобто збільшувався приблизно на 138 %. При грижах у цивільних осіб об'єм був у 2,12 раза вищим, що відповідало збільшенню приблизно на 112 %. При ахалазії у військовослужбовців об'єм шлункового соку був у 3,23 раза вищим, ніж у контролі, а при ахалазії у цивільних осіб – у 2,81 раза вищим. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 20,09$; $p = 4,78 \times 10^{-4}$; $\epsilon^2 = 0,10$), однак post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності лише між контролем і ахалазією у військовослужбовців ($p = 4,12 \times 10^{-4}$), а також між контролем і ахалазією у цивільних осіб ($p = 1,41 \times 10^{-4}$).

Глікопротеїни шлункового соку були зниженими в усіх патологічних підгрупах. Їх рівень при грижах у військовослужбовців і цивільних осіб був приблизно у 7,9 раза нижчим, ніж у контролі. При ахалазії у військовослужбовців і цивільних осіб показник також був зниженим приблизно у 7 разів. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 32,12$; $p = 1,81 \times 10^{-6}$; $\epsilon^2 = 0,18$). Post-hoc аналіз підтвердив відмінності між контролем і всіма патологічними підгрупами: К–ГСОД-В – $p = 1,75 \times 10^{-6}$, К–ГСОД-Ц – $p = 3,23 \times 10^{-8}$, К–АК-В – $p = 0,002$, К–АК-Ц – $p = 3,90 \times 10^{-6}$. Отже, зниження глікопротеїнів було стабільною ознакою патологічного секреторного профілю незалежно від нозології та військово-цивільного статусу.

Вміст жовчних кислот у шлунковому соку також був підвищеним у патологічних підгрупах. При грижах у військовослужбовців він був у 1,46 раза вищим, ніж у контролі, при грижах у цивільних осіб – у 1,42 раза вищим, при ахалазії у військовослужбовців – у 1,67 раза вищим, а при ахалазії у цивільних осіб – у 2,57 раза вищим. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 21,83$; $p = 2,16 \times 10^{-4}$; $\epsilon^2 = 0,12$). Проте post-hoc аналіз підтвердив значущі відмінності лише між контролем і грижами у цивільних осіб ($p = 4,77 \times 10^{-4}$), а також між контролем і ахалазією у цивільних осіб ($p = 4,42 \times 10^{-6}$). Це свідчить, що найчіткіше підвищення жовчних кислот шлункового соку проявлялося саме у цивільних патологічних підгрупах.

NOx шлункового соку був особливо підвищеним у пацієнтів із грижами. При грижах у військовослужбовців його рівень був приблизно у 3,91 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 291 %. При грижах у цивільних осіб NOx був у 3,28 раза вищим за контрольний рівень, що відповідало підвищенню приблизно на 228 %. Натомість при ахалазії у військовослужбовців NOx практично не відрізнявся від контролю, а при ахалазії у цивільних осіб був приблизно у 2 рази вищим, але без статистично підтверджених *post-hoc* відмінностей. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 25,06$; $p = 4,88 \times 10^{-5}$; $\epsilon^2 = 0,17$), а значущі *post-hoc* відмінності встановлено між контролем і обома підгрупами гриж: К–ГСОД-В – $p = 7,95 \times 10^{-5}$, К–ГСОД-Ц – $p = 1,94 \times 10^{-5}$. Отже, підвищення NOx шлункового соку було найбільш характерним для ГСОД незалежно від статусу пацієнта.

Фукоза шлункового соку була зниженою переважно у цивільних патологічних підгрупах. При грижах у цивільних осіб її рівень був приблизно на 68 % нижчим, ніж у контролі, а при ахалазії у цивільних осіб – приблизно на 77 % нижчим. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 17,86$; $p = 0,001316$; $\epsilon^2 = 0,11$). *Post-hoc* аналіз підтвердив відмінності між контролем і грижами у цивільних осіб ($p = 0,001$), а також між контролем і ахалазією у цивільних осіб ($p = 1,05 \times 10^{-4}$). Отже, зміни фукози в цьому аналізі були більш вираженими саме у цивільних підгрупах.

У слині найбільш інформативними показниками були об'єм порції слини та жовчні кислоти. Об'єм слини був вищим у більшості патологічних підгруп. При грижах у військовослужбовців він був у 2,71 раза вищим, ніж у контролі, тобто збільшувався приблизно на 171 %. При грижах у цивільних осіб об'єм був у 2,14 раза вищим, при ахалазії у військовослужбовців – у 1,71 раза вищим, а при ахалазії у цивільних осіб – у 2,57 раза вищим за контрольний рівень. Загальні відмінності були статистично значущими ($H = 20,44$; $p = 4,08 \times 10^{-4}$; $\epsilon^2 = 0,12$). Значущі *post-hoc* відмінності встановлено між контролем і грижами у військовослужбовців ($p = 8,45 \times 10^{-6}$), контролем і грижами у цивільних осіб ($p = 3,71 \times 10^{-4}$), а також контролем і ахалазією у цивільних осіб ($p = 8,86 \times 10^{-4}$). Це свідчить, що збільшення

салівації було характерним для патологічних підгруп, але статистично найстабільніше підтверджувалося при ГСОД та при ахалазії у цивільних осіб.

Жовчні кислоти слини були підвищеними в усіх патологічних підгрупах. При грижах у військовослужбовців їх рівень був у 2,10 раза вищим, ніж у контролі, при грижах у цивільних осіб – у 1,67 раза вищим, при ахалазії у військовослужбовців – у 1,88 раза вищим, а при ахалазії у цивільних осіб – у 2,06 раза вищим за контрольний рівень. За Welch ANOVA відмінності були статистично значущими ($F = 12,43$; $p = 9,27 \times 10^{-6}$; $\omega^2 = 0,23$). Post-hoc аналіз підтвердив відмінності між контролем і грижами у військовослужбовців ($p = 8,96 \times 10^{-6}$), контролем і грижами у цивільних осіб ($p = 0,003$), контролем і ахалазією у цивільних осіб ($p = 0,003$), а також між ГСОД у військовослужбовців і ГСОД у цивільних осіб ($p = 6,13 \times 10^{-4}$). Саме жовчні кислоти слини були одним із небагатьох показників, за яким статистично підтверджувалася різниця між військовослужбовцями та цивільними особами в межах групи ГСОД.

Категоріальний аналіз жовчних кислот слини у пацієнтів із ГСОД також підтвердив цю відмінність. Ознаки лужного рефлюксу частіше виявлялися у військовослужбовців – 78,00 %, тоді як у цивільних осіб – 52,00 %. Відсутність ознак рефлюксу, навпаки, частіше спостерігалася у цивільних осіб – 38,00 %, порівняно з 9,00 % у військовослужбовців. Відмінності були статистично значущими ($\chi^2 = 11,34$; $p = 0,0034$; Cramer's $V = 0,34$). Отже, у межах групи ГСОД військовослужбовці мали більш виражені саліваційні ознаки лужного рефлюксу.

Манометричний аналіз показав, що найінформативнішим показником залишався тиск при проходженні через нижній стравохідний сфінктер. При грижах у військовослужбовців він був приблизно у 5,6 раза нижчим, ніж у контролі, тобто знижувався приблизно на 82 %. При грижах у цивільних осіб цей показник був у 3,9 раза нижчим, що відповідало зниженню приблизно на 75 %. Натомість при ахалазії у військовослужбовців та цивільних осіб тиск нижнього стравохідного сфінктера був дещо вищим за контрольний рівень. Загальні міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H = 52,35$; $p = 1,17 \times 10^{-10}$; $\epsilon^2 = 0,25$). Значущі post-hoc відмінності встановлено між контролем і обома підгрупами гриж: К–ГСОД–В – $p =$

$4,00 \times 10^{-5}$, К–ГСОД–Ц – $p = 5,09 \times 10^{-5}$. Також значущими були відмінності між підгрупами ГСОД і ахалазією у цивільних осіб: ГСОД–В–АК–Ц – $p = 3,36 \times 10^{-7}$, ГСОД–Ц–АК–Ц – $p = 1,05 \times 10^{-8}$. Це підтверджує, що зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера є характерним саме для гриж незалежно від військового або цивільного статусу.

Тиск у зоні пілородуоденального переходу не мав статистично значущих міжгрупових відмінностей ($H = 5,04$; $p = 0,283$; $\varepsilon^2 = 0,01$). Описово цей показник був вищим при грижах у цивільних осіб, однак статистично підтверджених *post-hoc* відмінностей не встановлено. Отже, у цьому підгруповому аналізі тиск пілородуоденального переходу не формував самостійного диференційного профілю між військовослужбовцями та цивільними особами.

Віковий розподіл у підгрупах суттєво відрізнявся. Цивільні пацієнти, особливо з грижами стравохідного отвору діафрагми, були старшими, ніж відповідні військові підгрупи. Загальні міжгрупові відмінності за віком були статистично значущими ($H = 58,23$; $p = 6,82 \times 10^{-12}$; $\varepsilon^2 = 0,21$). Це важливо враховувати при інтерпретації військово-цивільних відмінностей, оскільки вік може бути додатковим модифікуючим чинником секреторних, саліваційних і моторно-сфінктерних показників.

Для узагальнення отриманих результатів та відокремлення основних нозологічних змін від можливого модифікуючого впливу військово-цивільного статусу побудовано схему (рис.3.7.1) секреторно-сфінктерного профілю у військовослужбовців і цивільних осіб із ГСОД та ахалазією кардії.

Таким чином, підгруповий аналіз військовослужбовців і цивільних осіб показав, що основні секреторно-сфінктерні зміни визначалися насамперед нозологічною формою, а не військово-цивільним статусом. Для пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми незалежно від статусу були характерними зниження глікопротеїнів шлункового соку, підвищення NOx і різке зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера. Для пацієнтів з ахалазією кардії більш типовим залишався інший, моторно-дискоординаційний профіль гастроезофагеального переходу з відносно вищим тиском нижнього стравохідного сфінктера.

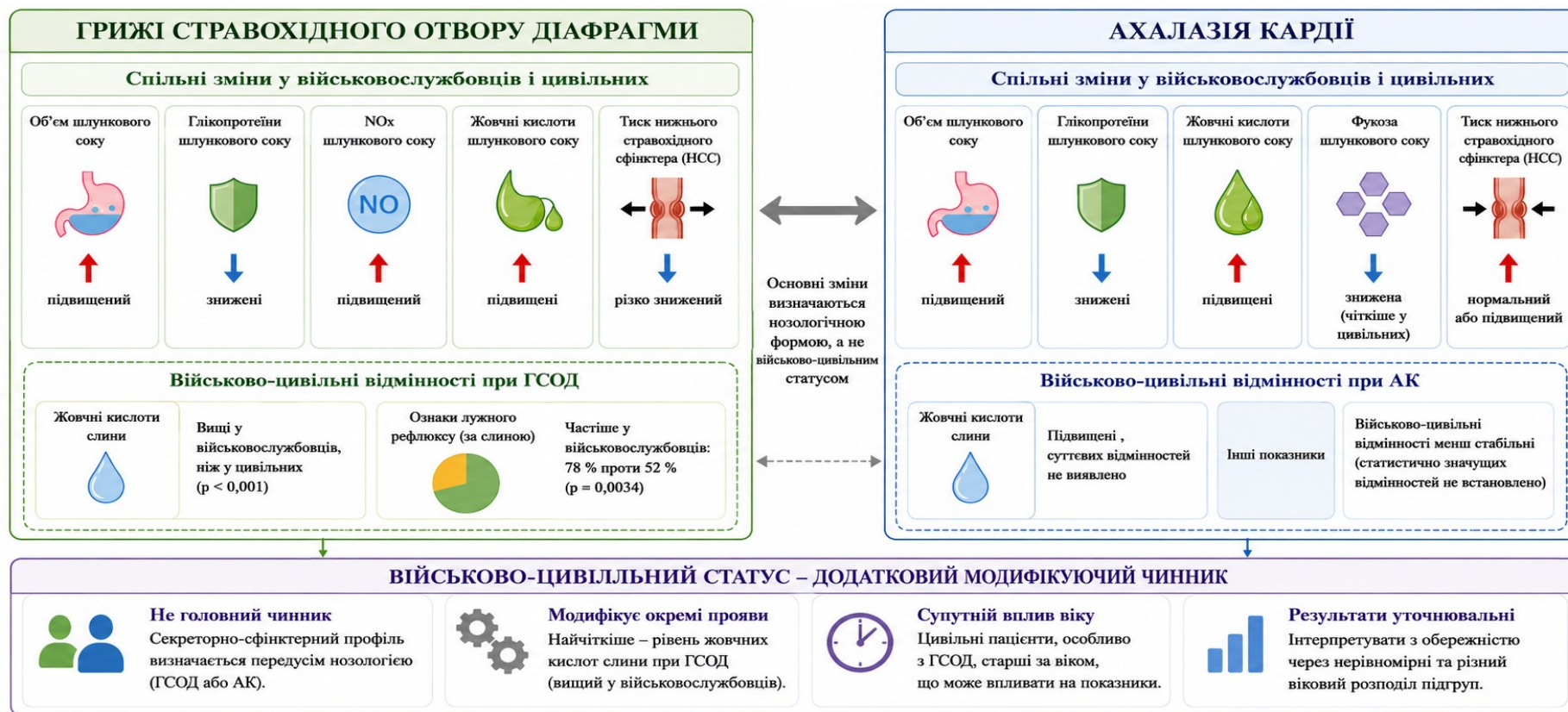


Рисунок 3.7.1. Узагальнена схема секреторно-сфінктерного профілю у військовослужбовців і цивільних осіб при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії.

Примітки. Схема відображає спільні секреторно-сфінктерні зміни у військовослужбовців і цивільних осіб у межах кожної нозології, а також окремі військово-цивільні відмінності. Стрілки вказують напрям змін порівняно з контрольною групою: ↑ – підвищення показника, ↓ – зниження показника. ГСОД – грижі стравохідного отвору діафрагми; АК – ахалазія кардії; НСС – нижній стравохідний сфінктер.

Найчіткішою військово-цивільною відмінністю були жовчні кислоти слини у пацієнтів із ГСОД. У військовослужбовців їх рівень був вищим, ніж у цивільних осіб, а категоріальний аналіз підтвердив більшу частоту ознак лужного рефлюксу. Отже, жовчні кислоти слини можна розглядати як найбільш інформативний допоміжний саливаційний показник у цьому підгруповому аналізі.

Військово-цивільний статус не був пов'язаний із розподілом типів ахалазії кардії, але при ГСОД серед військовослужбовців частіше виявлялися параезофагеальні грижі, тоді як серед цивільних осіб переважав аксіальний тип. Через нерівномірну чисельність підгруп і вікові відмінності результати цього аналізу слід розглядати як уточнювальні. Загалом військовий статус доцільно трактувати як потенційний модифікатор окремих проявів секреторно-рефлюксного профілю, насамперед жовчних кислот слини при ГСОД, але не як самостійний головний чинник секреторно-сфінктерного дисбалансу.

Висновки до розділу 3

У пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії виявлено комплексний секреторно-сфінктерний дисбаланс, який охоплює зміни шлункового соку, слини, слизово-глікопротеїнового захисту, рефлюксного компонента та моторно-сфінктерної функції гастроезофагеальної зони.

Показники шлункового соку засвідчили, що секреторні порушення при ГСОД та ахалазії не зводяться лише до кислотного фактора. Кількісне значення рН не мало стабільного диференційного значення, тоді як більш інформативними були збільшення об'єму шлункового соку, зміни пепсину, підвищення жовчних кислот і NOx та порушення слизово-захисних компонентів.

Найбільш стабільною ознакою порушення слизово-глікопротеїнового бар'єра було зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів у шлунковому соку пацієнтів із ГСОД та ахалазією. Підвищення нейрамінової кислоти на цьому тлі свідчить про якісну перебудову слизового захисту.

Підвищення жовчних кислот у шлунковому соку та слині підтверджує наявність рефлюксного компонента при обох патологічних станах. Серед саливаційних показників найбільш інформативними були об'єм порції слини та

жовчні кислоти, тоді як рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій і NOx слини мали меншу самостійну диференційну значущість.

Манометричний аналіз показав принципову відмінність між ГСОД та ахалазією кардії. При ГСОД домінувало різке зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера, що відповідає недостатності антирефлюксного бар'єра. При ахалазії тиск нижнього стравохідного сфінктера не був зниженим і частіше мав ознаки збереженого або підвищеного тону, що відповідає моторно-обструктивному типу порушення гастроезофагеального переходу.

Моторні порушення стравоходу були характерні для обох патологічних груп, але більш виражені при ахалазії кардії. Найбільш інформативними були не лише амплітудні показники, а насамперед наявність або відсутність перистальтичних хвиль, часові параметри перистальтики, ритмічні хвилі скорочення та атонія стравоходу.

Підгруповий аналіз аксіальних і параезофагеальних гриж показав, що обидва типи мають подібний секреторно-сфінктерний профіль. Основні відмінності спостерігалися між контролем і пацієнтами з ГСОД, тоді як між аксіальними та параезофагеальними грижами статистично значущих розбіжностей для більшості показників не встановлено.

При ахалазії кардії I–III типів виявлено спільні та типоспецифічні ознаки. Спільними були збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот і зниження глікопротеїнів. Більш виражені зміни ферментативного та слизово-захисного профілю спостерігалися при II–III типах ахалазії.

Аналіз військовослужбовців і цивільних осіб показав, що основний характер секреторно-сфінктерних порушень визначався насамперед нозологією, а не військово-цивільним статусом. Найчіткішою відмінністю між військовослужбовцями та цивільними були жовчні кислоти слини при ГСОД, які були вищими у військовослужбовців і частіше відповідали ознакам лужного рефлюксу.

Отримані результати дозволяють розглядати ГСОД та ахалазію кардії як різні варіанти порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони: при ГСОД

провідним механізмом є недостатність антирефлюксного бар'єра, а при ахалазії – функціональна непрохідність гастроєзофагеального переходу з вираженішими моторними порушеннями. Водночас обидва стани супроводжуються секреторним дисбалансом, ослабленням слизово-захисного компонента та рефлюкс-асоційованими змінами.

Результати цього розділу опубліковані у роботах:

1. Babii O. M., Prolom N. V., Shevchenko B. F., Halinska A. M., Poliak N. V., & Pakholka O. V. (2022). Diagnosis and correction of complications of insufficiency of anti-reflux function of the physiological cardia in hiatal hernias. *World of Medicine and Biology*, 18(82), 20–25. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-20-25>.
2. Halinska A. M., Severynovska O. V., & Halinskyi O. O. (2025). Peristalsis and regulation of gastrointestinal motility: From mechanisms to pathophysiology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(2), e25065. <https://doi.org/10.15421/0225065>.
3. Бабій, О., Галінська, А., Пролом, Н., & Галінський, О. (2025). Біохімічний склад рефлюксату в слині та шлунковому соку у хворих з неспроможністю фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми в умовах воєнного стану. *Гастроентерологія*, 59(1), 1–7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.655>.
4. Babii O. M., Shevchenko B. F., Prolom N. V., Halinska A. M., & Halinskyi O. O. (2025). Impaired esophagogastric motor function as a predictor for development of hiatal hernia in military personnel. *Gastroenterology*, 59(2), 85–89. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.671>.
5. Галінська А. М., & Галінський О. О. (2026). Тонус верхніх відділів травного тракту і біомаркери слини й шлункового соку при грижі стравохідного отвору діафрагми: крос-секційне порівняння військової та цивільної когорт. *Сучасна гастроентерологія*, 143(1), 44–51. <https://doi.org/10.30978/MG-2026-1-44>.
6. Галінська А. М., & Севериновська О. В. (2026). Зміни складу шлункового соку при ахалазії кардії і грижі стравохідного отвору діафрагми. *Медична та клінічна хімія*, 1, 5–11. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2026.i1.15932>.

7. Halinska A. M., & Severynovska O. V. (2026). Salivary bile acids as potential noninvasive molecular indicators of duodenogastroesophageal reflux exposure. *Biotechnologia Acta*, 19(2), 25–32. <https://doi.org/10.15407/biotech19.02.025>.

8. Halinska, A. M., Klenina, I. A., & Halinskyi, O. O. (2026). Biochemical composition of gastric contents in the discoordination of motor activity of the proximal gastrointestinal tract. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 72(3), 50–58. <https://doi.org/10.15407/fz72.03.050>.

9. Halinska, A., Severynovska, O., & Halinskyi, O. (2026). Features of esophageal motility and the esophagogastric junction in achalasia and hiatal hernia: A comparative study. *Studia Biologica*, 20(2), 111–124. <https://doi.org/10.30970/sbi.2002.882>.

10. Halinska, A. M., Prolom, N. V., & Halinskyi, O. O. (2022). The factors of aggression and protection of the mucous membrane of the stomach in patients with hiatal hernia [Conference abstract]. *Gastroenterology*, 56(3), 190. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508>.

11. Halinskyi, O. O., Prolom, N. V., & Halinska, A. M. (2022). The tone of anatomical narrowings of the esophagogastrroduodenal zone in patients with hiatal hernia [Conference abstract]. *Gastroenterology*, 56(3), 190–191. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508>.

12. Prolom, N. V., Halinskyi, O. O., & Halinska, A. M. (2022). Biochemical indicators of gastric juice in patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis [Conference abstract]. *Gastroenterology*, 56(3), 191–192. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508>.

13. Пролом, Н. В., Галінський, О. О., Бабій, О. М., Шевченко, Б. Ф., & Галінська, А. М. (2022). Тонус анатомічних звужень езофагогастродуоденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми [Тези конференції]. *Гастроентерологія*, 56(2), 128–129. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497>.

14. Шевченко, Б. Ф., Галінська, А. М., Пролом, Н. В., Бабій, О. М., Галінський, О. О., & Кленіна, І. А. (2022). Біохімічні показники шлункового соку у пацієнтів зі стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу [Тези

конференції]. Гастроентерологія, 56(2), 135–136. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497>.

15. Шевченко, Б. Ф., Галінська, А. М., Пролом, Н. В., Бабій, О. М., & Галінський, О. О. (2022). Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми [Тези конференції]. Гастроентерологія, 56(2), 135. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497>.

16. Галінська, А., Пролом, Н., Галінський, О., & Севериновська, О. (2022). Стан секретії та тонус сфінктерів шлунка у пацієнтів з ахалазією кардії. У Г. О. Ушакова (Ред.), Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: Матеріали VI Міжнародної наукової конференції, 6–7 жовтня 2022 р., м. Дніпро, Україна (с. 133–135). Ліра. URL: <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/uploads/2022/10/Abstract-book-Dnipro-2022.pdf>

17. Галінський, О., Галінська, А., Пролом, Н., & Севериновська, О. (2022). Вплив гриж стравохідного отвору діафрагми на співвідношення тонузу анатомічних звужень езофагогастродуоденальної зони. У Г. О. Ушакова (Ред.), Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології (с. 135–137). Ліра. URL: <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/uploads/2022/10/Abstract-book-Dnipro-2022.pdf>

18. Halinska, A. M., Halinskyi, O. O., & Prolom, N. V. (2023). Biochemical indicators of gastric juice in hiatal hernia [Conference abstract]. *Gastroenterology*, 57(2), 90. URL: https://www.researchgate.net/publication/405372672_Biochemical_indicators_of_gastric_juice_in_hiatal_hernia.

19. Галінський, О. О., Галінська, А. М., & Пролом, Н. В. (2023). Співвідношення тонузу анатомічних звужень шлунка в пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії [Тези конференції]. Гастроентерологія, 57(2), 95–96. URL: https://www.researchgate.net/publication/405388657_Spivvidnosenna_tonusu_anatomicnih_zvuzen_slunka_v_pacientiv_iz_grizami_stravohidnogo_otvoru_diafragmi_ta_ahalazieyu_kardii.

20. Halinska, A. M., & Severynovska, O. V. (2024). Biochemical indicators of gastric juice in incompetence of the physiological gastric cardia [Conference abstract]. *Biotechnologia Acta*, 17(2), 44–45. <https://doi.org/10.15407/biotech17.02.044>.
21. Halinska, A. M., Halinskyi, O. O., Prolom, N. V., & Babii, O. M. (2024). Biochemical parameters of gastric juice in esophageal achalasia [Conference abstract]. *Gastroenterology*, 58(2), 171. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>.
22. Halinskyi, O. O., Halinska, A. M., Prolom, N. V., & Babii, O. M. (2024). Manometric assessment of the esophagogastrroduodenal zone in esophageal achalasia [Conference abstract]. *Gastroenterology*, 58(2), 171–172. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>.
23. Галінська, А. М., Галінський, О. О., & Пролом, Н. В. (2024). Біохімічні особливості шлункового соку та слини у пацієнтів з ахалазією стравоходу: порушення моторно-секреторної функції травного тракту у військових і невійськових групах [Тези конференції]. *Фізіологічний журнал*, 70(5S), 16–17. <https://doi.org/10.15407/fz70.05S.001>.
24. Галінська, А. М., Бабій, О. М., Галінський, О. О., Шевченко, Б. Ф., Пролом, Н. В., & Севериновська, О. В. (2024). Оцінка біохімічних показників шлункового соку при непрохідності фізіологічної кардії. У *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (с. 56–57). Поліграфічний центр «СоруArt». URL: <https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20893/1/%D1%8154-55.pdf>
25. Галінський, О. О., Галінська, А. М., Бабій, О. М., Шевченко, Б. Ф., & Пролом, Н. В. (2024). Манометрична оцінка моторно-кінетичної функції езофагогастродуоденальної зони при непрохідності фізіологічної кардії. У *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* (с. 58–60). Поліграфічний центр «СоруArt». URL: <https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20893/1/%D1%8154-55.pdf>
26. Halinska, A. M., Severynovska, O. V., & Halinskyi, O. O. (2025). Metabolic characteristics of gastric contents under conditions of neuromuscular dysfunction of the esophagogastric junction [Conference abstract]. *Biotechnologia Acta*, 18(2), 35–37. <https://doi.org/10.15407/biotech18.02.035>.

РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані результати свідчать, що порушення функціонального стану гастроєзофагеальної зони при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії має комплексний характер. Воно не обмежується лише змінами кислотності або ізольованим порушенням тонусу нижнього стравохідного сфінктера, а охоплює секреторні, слизово-захисні, рефлюксні та моторно-сфінктерні компоненти.

Загальна логіка дослідження дозволила порівняти два різні за фізіологічною спрямованістю варіанти дисфункції гастроєзофагеальної зони. При грижах стравохідного отвору діафрагми провідним механізмом є недостатність антирефлюксного бар'єра, тоді як при ахалазії кардії – порушення розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та функціональна непрохідність гастроєзофагеального переходу. Тому порівняння цих груп дозволило не лише описати окремі біохімічні та манометричні зміни, а й визначити їх місце у загальній моделі секреторно-сфінктерних порушень.

Для кращого розуміння місця ГСОД, ахалазії кардії, дуоденогастрального рефлюксу та порушень слизового бар'єра у загальній моделі гастроєзофагеальної патології їх схематично представлено на рисунку 4.1.

Як видно з рисунка 4.1, різні патологічні стани гастроєзофагеальної зони мають неоднакову функціональну основу. При ГСОД провідним механізмом є недостатність антирефлюксного бар'єра, при ахалазії кардії – порушення розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та функціональна непрохідність гастроєзофагеального переходу, при дуоденогастральному рефлюксі – ретроградне потрапляння дуоденального вмісту до шлунка, а при порушенні слизово-глікопротеїнового бар'єра – ослаблення захисних властивостей шлункового середовища. Саме ці механізми формують підґрунтя для секреторно-сфінктерних порушень, що були проаналізовані в дослідженні.

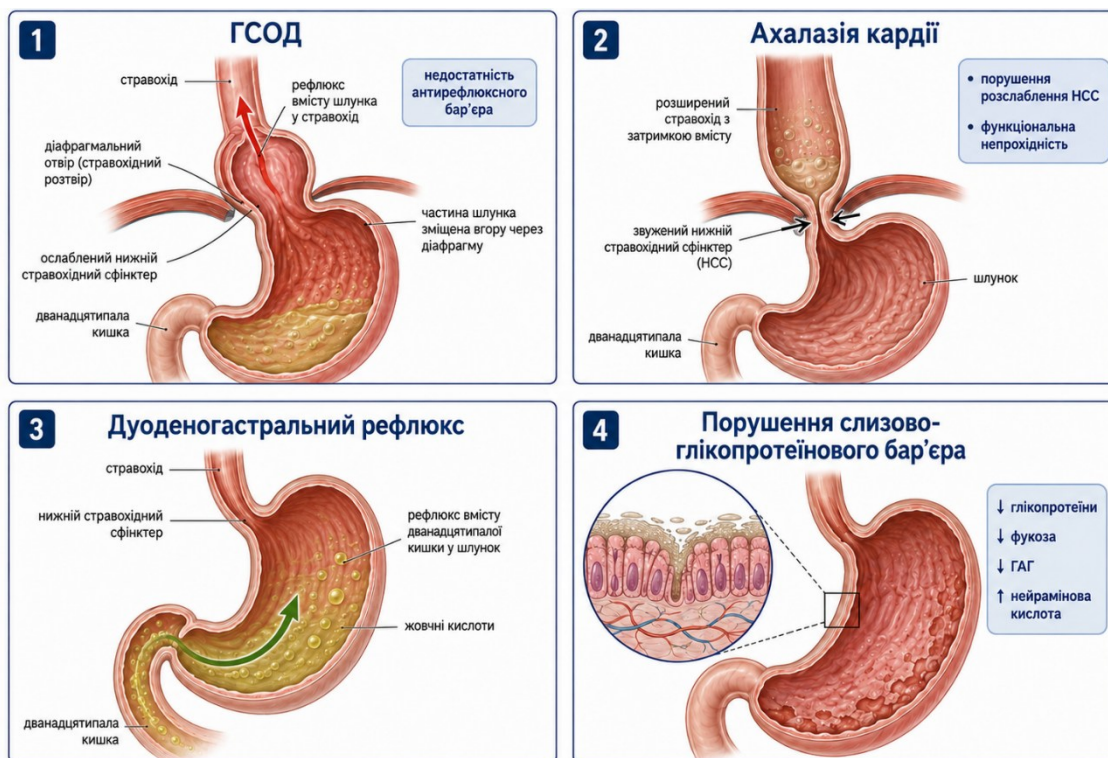


Рисунок 4.1 Схематичне представлення основних патологічних станів гастроезофагеальної зони та шлункового середовища.

4.1. Загальна характеристика секреторно-сфінктерного дисбалансу

Однією з головних закономірностей дослідження було те, що секреторні порушення при ГСОД та ахалазії кардії не зводилися до ізольованої зміни рН. Медіанне значення рН шлункового вмісту не мало статистично значущих міжгрупових відмінностей. Водночас інші показники шлункового соку демонстрували виражені зміни. Це дозволяє вважати, що кислотність не є єдиним або достатнім критерієм оцінки секреторної дисфункції при цих патологічних станах (Shevchenko et al., 2022; Gyawali et al., 2024).

Більш інформативними були показники, які характеризують різні ланки секреторно-рефлюксного дисбалансу: об'єм шлункового соку, пепсин як показник активності ферментів, жовчні кислоти, NO-залежні зміни та стан слизово-глікопротеїнового бар'єра (Shevchenko et al., 2022). У сукупності ці біохімічні біомаркери відображають не ізольовану зміну кислотності, а формування патологічного секреторного профілю. Такий підхід узгоджується із сучасними

уваленнями про гастрозофагеальні порушення, відповідно до яких ушкоджувальний потенціал рефлюктату визначається не лише концентрацією іонів водню, а й наявністю пепсину, жовчних кислот (Basnayake et al., 2021), станом слизово-бікарбонатного бар'єра, ефективністю кліренсу (Tack & Pandolfino, 2018; Katz et al., 2022) та функціональною спроможністю езофагогастрального переходу (Mittal & Vaezi, 2020; Argüero & Sifrim, 2024).

У пацієнтів із ГСОД та ахалазією кардії було виявлено збільшення об'єму шлункового соку. При ГСОД цей показник був вищим приблизно у 2,19 раза, а при ахалазії – приблизно у 2,94 раза порівняно з контрольною групою. Це свідчить про посилення або перебудову секреторного компонента, який може мати різне фізіологічне значення залежно від нозології. При ГСОД збільшення об'єму шлункового вмісту набуває значення на тлі недостатності нижнього стравохідного сфінктера, оскільки створює умови для ретроградного переміщення вмісту у стравохід. При ахалазії це збільшення доцільно розглядати у зв'язку з порушенням моторної евакуації, затримкою вмісту та функціональною непрохідністю гастрозофагеального переходу (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Goyal et al., 2019).

Отже, перша узагальнювальна закономірність полягає в тому, що при обох патологіях формується не ізольоване кислотне порушення, а багатоконпонентний секреторний дисбаланс.

4.2. Порушення слизово-глікопротеїнового захисту як спільна ознака ГСОД та ахалазії кардії

Найбільш стабільною ознакою секреторної дисфункції було порушення слизово-глікопротеїнового бар'єра. У пацієнтів із ГСОД та ахалазією кардії спостерігалось різке зниження глікопротеїнів шлункового соку, а також зменшення фукози та глікозаміногліканів. При цьому нейрамінова кислота, навпаки, мала тенденцію до підвищення, особливо при ахалазії кардії.

Зниження глікопротеїнів було однією з найбільш виражених змін. Їх вміст зменшувався більш ніж на 85 % в обох патологічних групах. Це свідчить про ослаблення слизово-захисного потенціалу шлункового вмісту (Allen & Flemström,

2005; Kaunitz, 1999). Фукоза та глікозаміноглікани також знижувалися, що доповнює уявлення про порушення вуглеводвмісних компонентів слизового бар'єра (Stepanov et al., 2015). Оскільки глікопротеїни, муцини, фукозилізовані компоненти та глікозаміноглікани беруть участь у формуванні слизового шару, підтриманні його в'язкоеластичних властивостей, гідратації та захисті епітелію, їх зниження можна розглядати як одну з ключових патофізіологічних ознак досліджуваних порушень (Chahal et al., 2022; Fekete & Buret, 2023; Brockhausen et al., 2024). Отже, зниження основних глікопротеїнових і вуглеводвмісних компонентів можна розглядати не лише як маркер ушкодження слизового бар'єра, а й як ознаку виснаження або перебудови адаптивних реакцій слизової оболонки.

Підвищення нейрамінової кислоти на тлі зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів не слід трактувати як просте посилення захисту. Більш імовірно, воно відображає якісну перебудову глікокон'югатного складу слизового шару або посилене вивільнення сіалованих компонентів у відповідь на пошкодження чи ремоделювання слизового бар'єра (Mosyichuk et al., 2022). Така інтерпретація узгоджується з даними про значення сіалювання, фукозилювання та О-гліканів у підтриманні функціональної цілісності слизового шару (Chahal et al., 2022; Fekete & Buret, 2023; Brockhausen et al., 2024).

Таким чином, друга закономірність полягає в тому, що при ГСОД та ахалазії кардії формується спільна слизово-бар'єрна недостатність. Вона проявляється зниженням основних захисних глікопротеїнових і вуглеводвмісних компонентів шлункового соку та супроводжується якісною перебудовою слизового бар'єра.

4.3. Жовчні кислоти та NOx як маркери агресивності шлункового середовища

Важливою закономірністю було підвищення жовчних кислот у шлунковому соку та слині. У шлунковому соку їх рівень зростав як при ГСОД, так і при ахалазії кардії, що вказує на участь дуоденогастрального або змішаного рефлюксного компонента (Basnayake et al., 2021; Livzan et al., 2023). У слині жовчні кислоти також були значуще підвищеними в обох патологічних групах, тому їх можна

розглядати як додатковий неінвазивний маркер рефлюкс-асоційованих змін (De Corso et al., 2021; Dosedělová et al., 2021; Krause et al., 2024). Це узгоджується з даними про можливість визначення жовчних кислот у різних біологічних зразках, включно зі слиною та шлунковим вмістом, а також з роботами, у яких саліваційні жовчні кислоти розглядаються як маркери проксимального або ларингофарингеального рефлюксу (Dosedělová et al., 2021; De Corso et al., 2021).

Фізіологічне значення цього результату полягає в тому, що жовчні кислоти є не лише маркером домішки дуоденального вмісту, а й потенційним ушкоджувальним чинником (Basnayake et al., 2021; He et al., 2022). Вони можуть змінювати властивості слизового шару, впливати на проникність епітелію, підтримувати запальну відповідь і взаємодіяти з кислотно-пептичними компонентами (Huang et al., 2022; Shi et al., 2022). Тому підвищення жовчних кислот на тлі зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів свідчить про зміщення балансу між агресивними та захисними чинниками шлункового середовища (Allen & Flemström, 2005; Fekete & Buret, 2023).

NOx у шлунковому соку мав особливо виражений профіль при ГСОД. Його рівень у цій групі був підвищеним приблизно у 3,48 раза порівняно з контролем, тоді як при ахалазії кардії підвищення було менш вираженим. Це дозволяє розглядати NOx як один із важливих біохімічних маркерів секреторно-регуляторного дисбалансу, особливо при ГСОД (Konturek & Konturek, 1995; Kaur et al., 2022). Такий результат може бути пов'язаний із тим, що нітрит слини в кислому шлунковому середовищі здатний швидко перетворюватися на оксид азоту, особливо в ділянці кардії шлунка та гастроєзофагеального переходу (Iijima et al., 2003; Manning et al., 2007).

Інтерпретація NOx має бути обережною. NO-залежні механізми можуть відображати нітрозативний стрес, запальну відповідь, мікроциркуляторні зміни, цитопротекцію та регуляцію гладком'язового тонусу (Calatayud et al., 2001; Han & Zhang, 2022). У гастроєзофагеальній зоні оксид азоту бере участь у регуляції моторики та релаксації сфінктерних зон (Groneberg et al., 2016; Korbut et al., 2020), тому підвищення NOx при ГСОД може бути пов'язане не лише з локальними

біохімічними змінами, а й із ширшим секреторно-моторним дисбалансом (Manning et al., 2007; Magierowski et al., 2015). Водночас підвищення NOx не слід трактувати як однозначно захисну реакцію, оскільки при кислотному рефлюксі NO-залежні реакції можуть бути пов'язані з нітрозативним стресом у ділянці стравоходу та кардії (Winter et al., 2007; Han & Zhang, 2022).

У цьому контексті антиоксидантну систему доцільно розглядати як компонент адаптивно-захисної відповіді слизової оболонки на поєднану дію жовчних кислот, NO-залежних метаболітів і ферментативних чинників рефлюктату. Її функціональне значення полягає в обмеженні оксидативно-нітрозативного ушкодження клітинних мембран, білків, глікопротеїнів і структур слизового бар'єра, тому антиоксидантний потенціал може доповнювати оцінку агресивності шлункового середовища та захисно-компенсаторних можливостей слизової оболонки (Magierowski et al., 2015; Korbut et al., 2020). У цьому контексті адаптивні реакції слизової оболонки мають значення як компенсаторна відповідь на поєднану дію жовчних кислот, NO-залежних метаболітів, пепсину та ослаблення слизово-глікопротеїнового бар'єра. Їх недостатність може пояснювати, чому агресивність шлункового середовища визначається не лише кислотністю, а комплексом біохімічних і захисних змін.

Отже, третя закономірність полягає в тому, що агресивність шлункового середовища при ГСОД та ахалазії кардії визначається не лише кислотністю, а насамперед поєднанням жовчних кислот, метаболітів оксиду азоту (NOx), активності ферментів, ослаблення слизово-глікопротеїнового захисту та перебудови локальних адаптивних реакцій слизової оболонки.

4.4. Манометричні відмінності як основа розмежування ГСОД та ахалазії кардії

Найбільш чітке розмежування між ГСОД та ахалазією кардії було отримано за манометричними показниками, насамперед за рівнем тиску в зоні нижнього стравохідного сфінктера. При ГСОД цей показник був різко зниженим – приблизно на 76,87 % порівняно з контрольною групою. Це підтверджує недостатність

антирефлюксного бар'єра та функціональну неспроможність фізіологічної кардії (Kahrilas et al., 2021; Greenberg et al., 2022; Kayali et al., 2024). Таке трактування узгоджується з сучасними уявленнями про те, що при хіатальній грижі рефлюксний механізм формується не лише через зниження тонуусу НСС, а й через порушення просторової взаємодії НСС із діафрагмальним компонентом та зміну геометрії езофагогастрального переходу (Kahrilas et al., 1999; Estremera-Arévalo et al., 2025).

При ахалазії кардії тиск нижнього стравохідного сфінктера не був зниженим. Навпаки, за медіанними значеннями він був вищим, ніж у контролі, а порівняно з ГСОД – приблизно у 5 разів вищим. Це свідчить про принципово інший характер порушення. Якщо при ГСОД домінує недостатність бар'єра, то при ахалазії кардії провідним є моторно-обструктивний механізм із порушенням відкриття гастроезофагеального переходу (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Vaezi et al., 2020; Riccio et al., 2022). З позицій високороздільної манометрії ахалазія характеризується порушенням релаксації LES/EGJ та патологічною організацією або відсутністю перистальтики, що відрізняє її від рефлюксного фенотипу (Yadlapati et al., 2021; Fox et al., 2021).

Категоріальний аналіз градієнта тиску шлунок–стравохід підтвердив цю закономірність. При ГСОД переважав знижений тонуус, що відповідає рефлюксному механізму. При ахалазії кардії частіше визначався підвищений тонуус, що узгоджується з функціональною непрохідністю гастроезофагеального переходу. Саме цей показник мав найбільшу силу зв'язку серед сфінктерно-моторних характеристик (Kahrilas et al., 2021; Yadlapati et al., 2021). Це підтверджує доцільність розглядати ГСОД і ахалазію як два протилежні варіанти дисфункції однієї анатомо-фізіологічної зони: рефлюксно-бар'єрний та моторно-обструктивний (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Argüero & Sifrim, 2024).

Пілородуоденальний перехід також мав значення для загальної інтерпретації результатів. Хоча кількісний тиск у цій зоні не мав стабільних статистично значущих міжгрупових відмінностей, категоріальний аналіз градієнта ДПК–шлунок вказував на дисбаланс тонуусу в обох патологічних групах. Це важливо розглядати разом із підвищенням жовчних кислот у шлунковому соку, оскільки

пілородуоденальна дискоординація може бути пов'язана з ретроградним потраплянням дуоденального вмісту до шлунка (Goyal et al., 2019; Hur et al., 2021; Richardson et al., 2023). Дані про роль пілоричного опору, антрально-пілоричної координації та дуоденогастрального рефлюксу дозволяють розглядати підвищення жовчних кислот як можливий наслідок не лише рефлюксної недостатності EGJ, а й порушення моторики пілородуоденальної зони (Wasnayake et al., 2021; Livzan et al., 2023).

Отже, четверта закономірність полягає в тому, що моторно-сфінктерний компонент має різну спрямованість при ГСОД та ахалазії кардії: при ГСОД переважає недостатність антирефлюксного бар'єра, пов'язана зі зниженням тонуусу НСС і порушенням взаємодії з діафрагмальним компонентом, тоді як при ахалазії – моторно-обструктивний механізм гастроезофагеального переходу.

4.5. Значення слини як додаткового неінвазивного середовища

Біохімічні показники слини доповнювали характеристику секреторно-рефлюксних порушень, але не дублювали повністю дані шлункового соку. Найбільш інформативними саліваційними показниками були об'єм порції слини та жовчні кислоти.

Об'єм слини був збільшеним як при ГСОД, так і при ахалазії кардії. Це можна розглядати як компенсаторну реакцію, спрямовану на нейтралізацію або розведення рефлюктату, а також як прояв подразнення верхніх відділів травного тракту (McCallum, 1999; Proctor, 2016). Водночас цей показник не був специфічним для певної нозології, оскільки підвищувався в обох патологічних групах. З огляду на це, збільшення об'єму слини доцільніше трактувати як неспецифічний захисно-компенсаторний компонент, а не як самостійний діагностичний критерій.

Жовчні кислоти слини були більш інформативними. Їх підвищення вказувало на можливе потрапляння дуоденальних компонентів у верхні відділи травного тракту (De Corso et al., 2021; Krause et al., 2024). Це особливо важливо, оскільки слина може доповнювати оцінку рефлюксного компонента як доступне неінвазивне середовище (Dosedělová et al., 2021; Lechien et al., 2026). Проте саліваційні

показники потребують обережної інтерпретації, оскільки на них можуть впливати час забору, об'єм слиновиділення, гідратація, прийом їжі, висота рефлюксу та аналітична методика (Navazesh, 1993; Bellagambi et al., 2020; Han et al., 2024).

Інші саліваційні біомаркери – рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій та NOx – не формували настільки стабільного міжгрупового профілю. Тому їх доцільно розглядати як допоміжні, а не провідні показники секреторно-рефлюксних змін. Це не суперечить літературним даним, оскільки, наприклад, слинний пепсин розглядається як перспективний, але методично залежний маркер ларингофарингеального або проксимального рефлюксу; його діагностична цінність залежить від часу забору, порогових значень і клінічного фенотипу (Calvo-Henríquez et al., 2017; Weitzendorfer et al., 2017; Klimara et al., 2020). Подібно, NOx у слині може відображати не лише рефлюкс-асоційовані зміни, а й локальні реакції нітриту, рН, мікробіоти та умов змішування слини зі шлунковим соком (Iijima et al., 2003; Takahama & Hirota, 2012).

Отже, п'ята закономірність полягає в тому, що слина є корисним додатковим середовищем для оцінки рефлюксного компонента, але найбільшу діагностичну та патофізіологічну інформативність у цьому дослідженні мали саме жовчні кислоти слини.

4.6. Підгрупові закономірності при різних типах гриж та ахалазії кардії

Підгруповий аналіз аксіальних і параезофагеальних гриж показав, що обидва підтипи мали подібний напрям секреторно-сфінктерних змін. Для них були характерні збільшення об'єму шлункового соку, зниження глікопротеїнів і фукози, підвищення жовчних кислот і NOx, збільшення жовчних кислот слини та зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера. Статистично значущих відмінностей між аксіальними та параезофагеальними грижами для більшості показників не встановлено. Це дозволяє вважати, що секреторно-сфінктерний профіль при ГСОД більшою мірою визначається самим фактом наявності грижі, ніж її анатомічним варіантом (Fuchs et al., 2024; Kayali et al., 2024; Estremera-Arévalo et al., 2025). Такий висновок узгоджується з уявленням про хіатальну грижу як структурно-

функціональний чинник, що змінює топографію езофагогастрального переходу, порушує взаємодію LES із діафрагмальним компонентом і сприяє рефлюксному фенотипу незалежно від окремого анатомічного варіанта грижі (Kahrilas et al., 1999; Greenberg et al., 2022). У підрозділі 3.5 також зазначено, що в структурі ГСОД переважали аксіальні грижі, але напрям змін для аксіальних і параезофагеальних гриж був подібним.

При ахалазії кардії I–III типів спільними ознаками були збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот шлункового соку та зниження глікопротеїнів. Це свідчить, що секреторно-рефлюксний і слизово-захисний дисбаланс є характерним для ахалазії загалом, незалежно від її типу. Водночас при II–III типах ахалазії більш вираженими були ферментативні та слизово-глікопротеїнові зміни, зокрема зниження пепсину та фукози, а також підвищення нейрамінової кислоти (Kahrilas & Vaezi, 2013; Vaezi et al., 2020; Riccio et al., 2022). Ці дані доцільно інтерпретувати з урахуванням того, що підтипи ахалазії відображають різні варіанти моторної організації стравоходу та EGJ, але всі вони об'єднані спільним механізмом функціональної обструкції гастроезофагеального переходу (Yadlapati et al., 2021; Fox et al., 2021). Підвищення жовчних кислот при ахалазії не слід ототожнювати з класичним рефлюксним механізмом при ГСОД; імовірно, воно може відображати поєднання застійно-евакуаторного, дуоденогастрального та секреторно-біохімічного компонентів на тлі моторно-обструктивного порушення (Basnayake et al., 2021; Livzan et al., 2023).

Отже, підгрупові результати уточнюють загальну модель, але не змінюють її принципово. При ГСОД основні зміни визначалися наявністю грижі як анатомо-функціонального чинника. При ахалазії кардії спільний секреторно-рефлюксний профіль поєднувався з типоспецифічними особливостями, найбільш помітними при II–III типах, що відображає взаємодію секреторно-біохімічних змін із різною моторною організацією стравоходу.

4.7. Військово-цивільний статус як модифікуючий, але не провідний чинник

Аналіз військовослужбовців і цивільних осіб показав, що основні секреторно-сфінктерні закономірності визначалися насамперед нозологічною формою, а не військово-цивільним статусом. При ГСОД незалежно від статусу пацієнтів спостерігалися зниження глікопротеїнів шлункового соку, підвищення NOx і різке зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера. При ахалазії кардії зберігався інший профіль – моторно-обструктивний варіант із відносно вищим тиском нижнього стравохідного сфінктера (Kahrilas & Vaeckxstaens, 2013; Kayali et al., 2024; Halinska & Halinskyi, 2026).

Найбільш переконливою військово-цивільною відмінністю були жовчні кислоти слини у пацієнтів із ГСОД. У військовослужбовців із грижами їх рівень був вищим, ніж у цивільних пацієнтів із грижами. Категоріальний аналіз також показав більшу частоту ознак лужного рефлюксу у військовослужбовців із ГСОД. Це може свідчити про більш виражений саліваційний рефлюксний компонент у цій підгрупі (De Corso et al., 2021; Krause et al., 2024; Halinska & Halinskyi, 2026). Такий результат доцільно розглядати в контексті даних про те, що воєнні умови, психофізіологічне навантаження, особливості харчування, стресові чинники та супутні метаболічні порушення можуть модифікувати перебіг захворювань травної системи у військовослужбовців (Babii et al., 2025; Kalnysh et al., 2025; Mosiychuk et al., 2024).

Водночас ці дані слід трактувати обережно. Військовий статус не можна розглядати як самостійний головний патогенетичний чинник, оскільки підгрупи відрізнялися за віком, структурою типів гриж та чисельністю. Більш коректно розглядати його як потенційний модифікатор окремих проявів секреторно-рефлюксного профілю. Крім того, інтерпретація військово-цивільних відмінностей потребує врахування віку, оскільки він може впливати на саліваційні показники, моторику верхніх відділів травного тракту, лабораторну варіабельність біомаркерів і структуру гастроінтестинальних симптомів у військових когортах (Ozarda, 2016; Marchetti et al., 2024; Maldonado et al., 2024). Результати підгрупового аналізу

свідчать, що військовий статус доцільно трактувати саме як модифікатор, насамперед щодо жовчних кислот слини при ГСОД, але не як самостійний головний чинник секреторно-сфінктерного дисбалансу.

Отже, шоста закономірність полягає в тому, що військово-цивільний статус може змінювати вираженість окремих рефлюксних проявів, але не змінює базову патофізіологічну модель: при ГСОД домінує недостатність антирефлюксного бар'єра, а при ахалазії кардії – функціональна непрохідність гастроезофагеального переходу.

4.8. Узагальнена патофізіологічна модель

Узагальнення отриманих результатів дозволяє запропонувати цілісну модель секреторно-сфінктерних порушень при ГСОД та ахалазії кардії.

При грижах стравохідного отвору діафрагми провідним є поєднання анатомо-функціональної неспроможності фізіологічної кардії, різкого зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера, збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот і NOx, а також ослаблення слизово-глікопротеїнового бар'єра. У такій ситуації навіть помірні зміни складу шлункового вмісту можуть мати більше патофізіологічне значення, оскільки недостатній антирефлюксний бар'єр створює умови для ретроградного переміщення агресивнішого або змішаного рефлюктату у стравохід (Thota et al., 2021; Vertin et al., 2026).

При ахалазії кардії провідним є інший механізм. Тут секреторно-біохімічні зміни формуються на тлі моторно-обструктивного порушення гастроезофагеального переходу. Збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот, зниження глікопротеїнів і зміни ферментативного профілю поєднуються з порушенням релаксації нижнього стравохідного сфінктера та перистальтичної організації стравоходу. Тому при ахалазії ці зміни не слід трактувати як класичний рефлюксний механізм за аналогією з ГСОД. Більш коректно розглядати їх як результат поєднання секреторно-рефлюксного, застійно-евакуаторного та моторно-обструктивного компонентів (Kahrilas et al., 2023; Jain et al., 2025; Tsuboi et al., 2022).

Таким чином, ГСОД та ахалазія кардії мають спільні секреторно-біохімічні ознаки, але різну моторно-сфінктерну основу. Спільними для обох патологій є збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот, ослаблення слизово-глікопротеїнового захисту та зміни NOx-профілю. Відмінність полягає в тому, що при ГСОД ці зміни реалізуються на тлі недостатності антирефлюксного бар'єра, тоді як при ахалазії – на тлі функціональної непрохідності гастроезофагеального переходу (Mabrut et al., 2006; Maev et al., 2023; Li et al., 2023).

Отримані результати підтверджують необхідність комплексного підходу до оцінки порушень функціонального стану гастроезофагеальної зони. Ізольована оцінка рН або окремого біохімічного показника не відображає повної патофізіологічної картини. Найбільш інформативним є одночасне врахування секреторного профілю шлункового соку, слизово-глікопротеїнового захисту, жовчних кислот, NOx, саліваційних маркерів і манометричних характеристик сфінктерних зон (Kahrilas & Nguyen, 2025; Maev et al., 2023).

Отже, основним результатом дослідження є встановлення того, що при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії формується комплексний секреторно-сфінктерний дисбаланс. Він має спільні біохімічні риси, але різну функціональну основу. При ГСОД домінує рефлюксно-бар'єрний варіант порушень, пов'язаний із недостатністю антирефлюксного бар'єра. При ахалазії кардії формується моторно-обструктивний варіант, у якому секреторні зміни поєднуються з порушенням проходження вмісту через гастроезофагеальний перехід. Саме це розмежування має принципове значення для фізіологічної інтерпретації отриманих результатів (Vertin et al., 2026; Kahrilas et al., 2023).

Таким чином, досліджувані захворювання гастроезофагеальної зони можна розглядати як різні варіанти комплексного секреторно-сфінктерного дисбалансу, у межах якого поєднуються зміни складу шлункового вмісту, ослаблення слизово-глікопротеїнового захисту, рефлюксний компонент і порушення тону сфінктерних зон. Узагальнена модель виявлених змін, представлена на рисунку 4.8.1, інтегрує отримані біохімічні, саліваційні та манометричні результати в єдину патофізіологічну схему, що відображає взаємозв'язок між секреторною активністю

слизової оболонки шлунка, станом захисного бар'єра, рефлюксним компонентом і функціональною спроможністю гастроезофагеального переходу.

Представлена схема демонструє, що ГСОД та ахалазія кардії мають спільний секреторно-біохімічний профіль, який включає збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот, зміни NOx, зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів, а також підвищення нейрамінової кислоти. Такі зміни свідчать про поєднання факторів агресії, участь дуоденогастрального або змішаного рефлюксного компонента, ослаблення слизово-глікопротеїнового бар'єра та перебудову місцевих регуляторних, метаболічних і адаптивних реакцій слизової оболонки.

Водночас функціональна основа цих змін є різною: при ГСОД провідним механізмом є недостатність антирефлюксного бар'єра, тоді як при ахалазії кардії – функціональна непрохідність гастроезофагеального переходу. Отже, спільність біохімічних змін не свідчить про однаковість патогенетичних механізмів, а підкреслює, що подібний секреторно-рефлюксний профіль може формуватися на тлі різних варіантів моторно-сфінктерної дисфункції. Такий підхід дозволяє розглядати секреторні, слизово-бар'єрні, рефлюксні та манометричні показники як взаємопов'язані компоненти єдиного функціонального комплексу гастроезофагеальної зони.

Узагальнена модель секреторно-сфінктерного дисбалансу при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії



Рисунок 4.8.1 Узагальнена модель секреторно-сфінктерного дисбалансу при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії.

4.9. Методологічні обмеження та перспективи подальших досліджень

Окремим обмеженням були вікові відмінності між групами, оскільки вік може впливати на саліваційні, біохімічні та манометричні показники. Тому в подальших дослідженнях доцільно застосовувати вікову стратифікацію або багатофакторні моделі, які дозволять відокремити вплив нозології, військово-цивільного статусу та вікового чинника (Ozarda, 2016; Habibzadeh, 2024).

Частину біохімічних показників аналізували не лише як безперервні величини, а й у вигляді категорій. Такий підхід полегшує клінічну інтерпретацію рН, пепсину, глікопротеїнів, жовчних кислот, NOx та інших маркерів, однак може знижувати статистичну чутливість порівняно з аналізом безперервних значень. У зв'язку з цим категоріальні результати слід розглядати разом із кількісними показниками, медіанами, квантилями, розмірами ефекту та характером розподілу даних (Ranganathan, 2021; Habibzadeh, 2024).

Порівняльний дизайн дослідження не дозволяє остаточно встановити причинно-наслідкові зв'язки між біохімічними показниками, станом слизово-глікопротеїнового бар'єра, рівнем жовчних кислот, NOx та тонусом сфінктерних зон. Зокрема, поєднання підвищення NOx зі змінами тиску нижнього стравохідного сфінктера може відображати асоціацію, але не доводить прямого причинного механізму. Такі зв'язки потребують перевірки у більших вибірках із застосуванням кореляційного, регресійного або багатофакторного аналізу.

Окремої уваги потребує інтерпретація саліваційних показників. Склад слини залежить від часу забору, гідратації, швидкості слиновиділення, прийому їжі, медикаментів, висоти рефлюксного епізоду та аналітичної методики. Тому пепсин, жовчні кислоти та NOx слини доцільно розглядати як допоміжні маркери, а не як заміну рН-імпедансометрії, аналізу шлункового соку або манометрії. У цьому дослідженні найбільш стабільним саліваційним показником були жовчні кислоти, тоді як пепсин і NOx слини мали менш виражений міжгруповий профіль (Bellagambi et al., 2020; Gan et al., 2023; Lechien et al., 2026).

Подальші дослідження мають бути спрямовані на збільшення чисельності підгруп, насамперед військовослужбовців з ахалазією кардії, пацієнтів з окремими типами ахалазії та різними підтипами ГСОД. Доцільним є проспективне формування груп із попереднім розрахунком вибірки, стандартизованими кінцевими точками та контролем основних модифікуючих чинників, зокрема віку, статі, військово-цивільного статусу, типу грижі та типу ахалазії.

Перспективним є поєднання біохімічних показників шлункового соку і слини з інструментальною оцінкою гастроезофагеальної зони: рН-імпеданс-моніторингом, високороздільною манометрією, ендоскопічною оцінкою EGJ, визначенням типу хіатальної грижі, рентгеноскопією стравоходу з часовою оцінкою пасажу барію та FLIP-панометрією. Такий підхід дозволить точніше розмежовувати рефлюксно-бар'єрний фенотип при ГСОД і моторно-обструктивний фенотип при ахалазії кардії (Yadlapati et al., 2021; Gyawali et al., 2024).

У військових когортах подальший аналіз має враховувати психоемоційний стрес, режим харчування, фізичне навантаження, сон, медикаментозне навантаження, бойовий досвід та інші експозомні чинники. У межах цього дослідження військово-цивільний статус доцільно розглядати не як самостійний провідний патогенетичний чинник, а як потенційний модифікатор окремих проявів секреторно-рефлюксного профілю, насамперед саліваційних жовчних кислот при ГСОД.

Узагальнено, наведені обмеження не знижують значущості отриманих результатів, але визначають межі їх інтерпретації. Основні висновки щодо поєднання секреторної дисфункції слизової оболонки шлунка та порушення тону сфінктерних зон є обґрунтованими, тоді як підгрупові результати потребують підтвердження у більших, проспективних і методологічно стандартизованих вибірках.

Висновки до розділу 4

Обговорення отриманих результатів дало підстави розглядати захворювання гастроезофагеальної зони – грижі стравохідного отвору діафрагми та ахалазію кардії – як різні варіанти комплексного секреторно-сфінктерного дисбалансу. Його

патофізіологічна сутність полягає не в ізольованій зміні кислотності, а в поєднанні змін об'єму шлункового соку, секреторної активності шлунка, активності ферментів, зокрема пепсину, жовчних кислот, метаболітів оксиду азоту (NOx), слизово-глікопротеїнового захисту та тонусу сфінктерних зон.

Аналіз слизово-глікопротеїнового компонента обґрунтовує значення слизового бар'єра як однієї з центральних ланок досліджуваних порушень. Зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів свідчить про ослаблення захисного потенціалу шлункового секрету, а підвищення нейрамінової кислоти – про якісну перебудову глікокон'югатного складу слизового шару. У цьому контексті слизово-глікопротеїновий бар'єр можна розглядати не лише як пасивний захисний шар, а як важливий компонент адаптивних реакцій слизової оболонки шлунка.

Підвищення жовчних кислот і зміни NOx поглиблюють уявлення про агресивність шлункового середовища при ГСОД та ахалазії кардії. Ці біомаркери свідчать про участь дуоденогастрального або змішаного рефлюксного компонента, NO-залежних метаболічних реакцій і потенційного оксидативно-нітрозативного ушкодження. Отже, ушкоджувальний потенціал шлункового середовища визначається не окремим фактором, а співвідношенням агресивних компонентів, стану слизово-глікопротеїнового бар'єра, антиоксидантної системи та компенсаторно-захисних можливостей слизової оболонки.

Манометричні дані дали змогу обґрунтувати принципове патофізіологічне розмежування ГСОД та ахалазії кардії. При ГСОД секреторно-біохімічні зміни реалізуються на тлі недостатності антирефлюксного бар'єра та зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера. При ахалазії кардії подібні за окремими біохімічними ознаками зміни формуються в іншому функціональному контексті – на тлі моторно-обструктивного порушення гастроезофагеального переходу. Саме ця відмінність визначає різну фізіологічну спрямованість двох захворювань.

Оцінка слини як біологічного середовища показала її допоміжне, але важливе значення для характеристики рефлюкс-асоційованих змін. Найбільшу інтерпретаційну цінність мали жовчні кислоти слини, оскільки вони відображали

можливий проксимальний або змішаний рефлюксний компонент. Водночас інші саліваційні біомаркери, зокрема рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій і метаболіти оксиду азоту (NOx), потребують обережної оцінки через залежність від преаналітичних умов, локальних реакцій порожнини рота та варіабельності салівації.

Підгруповий аналіз уточнив межі загальної патофізіологічної моделі. Подібність секреторно-сфінктерних змін при аксіальних і параезофагеальних грижах свідчить, що ключовим чинником є сама наявність анатомо-функціонального порушення гастроезофагеального переходу, а не лише анатомічний тип грижі. При ахалазії кардії I–III типів спільний секреторно-рефлюксний і слизово-захисний дисбаланс поєднувався з типоспецифічними особливостями, найпомітнішими при II–III типах.

Військово-цивільний статус доцільно розглядати як модифікуючий, але не провідний чинник секреторно-сфінктерних порушень. Основна патофізіологічна модель визначалася нозологією: при ГСОД – рефлюксно-бар’єрним механізмом, при ахалазії – моторно-обструктивним. Найбільш вираженою відмінністю був рівень жовчних кислот у слині пацієнтів із ГСОД, тоді як вік слід враховувати як потенційний чинник варіабельності саліваційних і лабораторних показників.

Методологічні обмеження визначають межі інтерпретації результатів і потребу подальшої верифікації моделі, однак не заперечують основного висновку: секреторна активність слизової оболонки шлунка, склад шлункового соку, слизово-глікопротеїновий бар’єр, рефлюксний компонент, адаптивні реакції, антиоксидантна система та тонус сфінктерних зон мають оцінюватися комплексно.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії встановлено комплексний секреторно-сфінктерний дисбаланс, який охоплює зміни шлункового соку, слини, слизово-глікопротеїнового захисту, рефлюксного компонента та моторно-сфінктерної функції гастроезофагеальної зони. Це свідчить, що досліджувані патології не можна пояснювати лише кислотністю або ізольованим порушенням тонусу нижнього стравохідного сфінктера.

2. Секреторна дисфункція при грижах та ахалазії мала багатокомпонентний характер. Медіанне значення рН шлункового вмісту не мало стабільного диференційного значення, тоді як більш інформативними були збільшення об'єму шлункового соку, зміни пепсину, підвищення жовчних кислот і NOx, а також порушення слизово-захисних компонентів. Отже, секреторний профіль визначався не лише кислотним, а й ферментативним, жовчним, нітрозативним і бар'єрним компонентами.

3. У шлунковому соку пацієнтів обох патологічних груп виявлено ознаки ослаблення слизово-глікопротеїнового захисту: зниження глікопротеїнів, фукози та глікозаміногліканів. Підвищення нейрамінової кислоти на цьому тлі свідчить про якісну перебудову глікокон'югатного складу слизового бар'єра. Це вказує на зміщення балансу між факторами агресії й захисту шлункового середовища.

4. Підвищення жовчних кислот у шлунковому соку та слині підтверджує участь дуоденогастрального або змішаного рефлюксного компонента при обох патологіях. Серед саліваційних показників найбільш інформативними були об'єм порції слини та жовчні кислоти, тоді як рН, пепсин, глікопротеїни, кальцій і метаболіти оксиду азоту (NOx) слини мали меншу самостійну диференційну значущість. Слину доцільно розглядати як додаткове неінвазивне середовище для оцінки рефлюкс-асоційованих змін.

5. Манометричний аналіз підтвердив різну моторно-сфінктерну основу досліджуваних патологій. При грижах стравохідного отвору діафрагми домінувало різке зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера, що відповідає неспроможності фізіологічної кардії та недостатності антирефлюксного бар'єра.

При ахалазії кардії тиск нижнього стравохідного сфінктера не був зниженим, а частіше відповідав збереженому або підвищеному тону, що відображає функціональну непрохідність езофагогастрального переходу.

6. Підгруповий аналіз показав, що аксіальні та параезофагеальні грижі мають переважно подібний секреторно-сфінктерний профіль, а основні відмінності спостерігаються між пацієнтами з грижами та контрольною групою. При ахалазії кардії I–III типів спільними ознаками були збільшення об'єму шлункового соку, підвищення жовчних кислот і зниження глікопротеїнів, тоді як більш виражені ферментативні та слизово-захисні зміни спостерігалися при II–III типах.

7. Основний характер секреторно-сфінктерних порушень визначався насамперед нозологією, а не військово-цивільним статусом. Водночас військовий статус і вік пацієнтів можуть модифікувати окремі рефлюкс-асоційовані прояви, зокрема рівень жовчних кислот у слині при грижах стравохідного отвору діафрагми. Узагальнено, при грижах провідним механізмом є недостатність антирефлюксного бар'єра, тоді як при ахалазії це моторно-дискоординаційний механізм з функціонально обструктивним порушенням гастроезофагеального переходу. Обидва захворювання супроводжуються секреторним дисбалансом, ослабленням слизово-глікопротеїнового захисту, рефлюкс-асоційованими біохімічними змінами та потребують комплексної оцінки шлункового соку, слини й манометричних показників.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Acharya, S., Halder, S., Carlson, D. A., Kou, W., Kahrilas, P. J., Pandolfino, J. E., & Patankar, N. A. (2021). Assessment of esophageal body peristaltic work using functional lumen imaging probe panometry. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 320(2), G217–G226. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00324.2020>
2. Allen, A., & Flemström, G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *American journal of physiology. Cell physiology*, 288(1), C1–C19. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00102.2004>
3. Andreeva, V. D., Ehlers, H., R C, A. K., Presselt, M., J van den Broek, L., & Bonnet, S. (2023). Combining nitric oxide and calcium sensing for the detection of endothelial dysfunction. *Communications chemistry*, 6(1), 179. <https://doi.org/10.1038/s42004-023-00973-8>
4. Arabpour, E., Khoshdel, S., Akhgarzad, A., Abdi, M., Tabatabaie, N., Alijanzadeh, D., & Abdehagh, M. (2023). Baclofen as a therapeutic option for gastroesophageal reflux disease: A systematic review of clinical trials. *Frontiers in medicine*, 10, 997440. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.997440>
5. Argüero, J., & Sifrim, D. (2024). Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 21(4), 282–293. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00883-z>
6. Arias-González, L., & Lucendo, A. J. (2026). The Role of Mucins in Esophageal Inflammatory Diseases. *Journal of personalized medicine*, 16(2), 93. <https://doi.org/10.3390/jpm16020093>
7. Arndorfer, D., Pezzino, E. C., Pandolfino, J. E., Halder, S., Kahrilas, P. J., & Carlson, D. A. (2024). Defining lower esophageal sphincter physiomechanical states among esophageal motility disorders using functional lumen imaging probe panometry. *Neurogastroenterology and motility*, 36(11), e14906. <https://doi.org/10.1111/nmo.14906>

8. Arnold, R., Frank, M., Simon, B., Eissele, R., & Koop, H. (1992). Adaptation and renewal of the endocrine stomach. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 193, 20–27. <https://doi.org/10.3109/00365529209096001>
9. Arslan, M., & Balamtekin, N. (2022). The Relationship between Primary Duodenogastric Reflux and Helicobacter pylori Gastritis in Children. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 40(3), 276–281. <https://doi.org/10.1159/000517263>
10. Asker, M., Krieger, J. P., Maric, I., Bedel, E., Steen, J., Borchers, S., Wen, Y., Longo, F., Aronsson, P., Winder, M., Doyle, R. P., Hayes, M. R., & Skibicka, K. P. (2025). Vagal oxytocin receptors are necessary for esophageal motility and function. *JCI insight*, 10(10), e190108. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.190108>
11. Babii, O., Demeshkina, L., Shevchenko, B., Prolom, N., & Zeleniuk, O. (2025). Hiatal hernia, esophageal achalasia: quality of life and trigger factors for development in war conditions. *Gastroenterology*, 59(3), 157–164. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.3.2025.688> (In Ukrainian)
12. Babii, O., Halinska, A., Prolom, N., & Halinskyi O. (2025). Biochemical composition of refluxate in saliva and gastric juice in patients with physiological cardia insufficiency and hiatal hernias under martial law conditions. *Gastroenterology*, 59(1), 1–7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.655> (In Ukrainian)
13. Babii, O., Shevchenko, B., Prolom, N., Halinska, A., & Halinskyi O. (2025). Impaired esophagogastric motor function as a predictor for development of hiatal hernia in military personnel. *Gastroenterology*, 59(2), 85–89. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.671>
14. Bajwa, S. A., Toro, F., & Kasi, A. (2023). Physiology, Esophagus. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519011/>
15. Barchi, A., Gupta, M., Warringa, N., Mandarino, F. V., Vespa, E., Passaretti, S., Danese, S., Bredenoord, A. J., & Masclee, G. M. C. (2025). Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe in the Functional Assessment of Pyloric Sphincter in Gastroparesis: A Systematic Review With Meta-Analysis of Normative Values. *Neurogastroenterology and motility*, 37(12), e70187. <https://doi.org/10.1111/nmo.70187>

16. Basnayake, C., Geeraerts, A., Pauwels, A., Koek, G., Vaezi, M., Vanuytsel, T., & Tack, J. (2021). Systematic review: duodenogastroesophageal (biliary) reflux prevalence, symptoms, oesophageal lesions and treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *54*(6), 755–778. <https://doi.org/10.1111/apt.16533>
17. Bellagambi, F. G., Lomonaco, T., Salvo, P., Vivaldi, F., Hangouët, M., Ghimenti, S., Biagini, D., Di Francesco, F., Fuoco, R., & Errachid, A. (2020). Saliva sampling: Methods and devices. An overview. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *124*, 115781. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115781>
18. Berger, T. D., Kung, J., Chalmers, C., Nemec, G., Wen, A., Nurko, S., & Rosen, R. (2024). Disorders of secondary peristalsis are associated with the development of esophagitis. *Neurogastroenterology and motility*, *36*(12), e14943. <https://doi.org/10.1111/nmo.14943>
19. Bertin, L., Savarino, V., Marabotto, E., Ghisa, M., de Bortoli, N., & Savarino, E. V. (2026). Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*, *107*(2), 185–201. <https://doi.org/10.1159/000547023>
20. Brockhausen, I., Falconer, D., & Sara, S. (2024). Relationships between bacteria and the mucus layer. *Carbohydrate research*, *546*, 109309. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109309>
21. Brunner, S., Lorenz, F., Dratsch, T., Schröder, L., Toex, U., Babic, B., Fuchs, H. F., Schmidt, T., Bruns, C. J., Goeser, T., & Chon, S. H. (2023). Assessment of pyloric sphincter physiology after Ivor-Lewis esophagectomy using an endoluminal functional lumen imaging probe. *Surgical endoscopy*, *37*(7), 5635–5643. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09714-9>
22. Calatayud, S., Barrachina, D., & Esplugues, J. V. (2001). Nitric oxide: relation to integrity, injury, and healing of the gastric mucosa. *Microscopy research and technique*, *53*(5), 325–335. <https://doi.org/10.1002/jemt.1100>
23. Calvo-Henríquez, C., Ruano-Ravina, A., Vaamonde, P., Martínez-Capoccioni, G., & Martín-Martín, C. (2017). Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *American Academy of*

- Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 157(3), 385–391.
<https://doi.org/10.1177/0194599817709430>
24. Camilleri, M., & Sanders, K. M. (2022). Gastroparesis. *Gastroenterology*, 162(1), 68–87.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.028>
 25. Carlson, D. A., Kou, W., & Pandolfino, J. E. (2020). The rhythm and rate of distension-induced esophageal contractility: A physiomarker of esophageal function. *Neurogastroenterology and motility*, 32(5), e13794. <https://doi.org/10.1111/nmo.13794>
 26. Cerf, N. T., Zerbetto de Palma, G., Fedosova, N. U., Filomatori, C. V., Rossi, R. C., Faraj, S. E., & Montes, M. R. (2024). How ligands modulate the gastric H,K-ATPase activity and its inhibition by tegoprazan. *The Journal of biological chemistry*, 300(12), 107986. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107986>
 27. Chahal, G., Padra, M., Erhardsson, M., Jin, C., Quintana-Hayashi, M., Venkatakrishnan, V., Padra, J. T., Stenbäck, H., Thorell, A., Karlsson, N. G., & Lindén, S. K. (2022). A Complex Connection Between the Diversity of Human Gastric Mucin O-Glycans, Helicobacter pylori Binding, Helicobacter Infection and Fucosylation. *Molecular & cellular proteomics : MCP*, 21(11), 100421. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2022.100421>
 28. Chan, C. A., Aghababaie, Z., Paskaranandavadivel, N., Avci, R., Cheng, L. K., & Angeli-Gordon, T. R. (2021). Localized gastric distension disrupts slow-wave entrainment leading to temporary ectopic propagation: a high-resolution electrical mapping study. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 321(6), G656–G667. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00219.2021>
 29. Chen, T. F., Yadav, P. K., Wu, R. J., Yu, W. H., Liu, C. Q., Lin, H., & Liu, Z. J. (2013). Comparative evaluation of intragastric bile acids and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux. *World journal of gastroenterology*, 19(14), 2187–2196. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i14.2187>
 30. Cheng, H., Li, H., Li, Z., Wang, Y., Liu, L., Wang, J., Ma, X., & Tan, B. (2025). The role of glycosylated mucins in maintaining intestinal homeostasis and gut health. *Animal nutrition*, 21, 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2025.03.004>

31. Chu, S., & Schubert, M. L. (2012). Gastric secretion. *Current opinion in gastroenterology*, 28(6), 587–593. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328358e5cc>
32. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2010). *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved guideline* (3rd ed.; CLSI document EP28-A3c). Clinical and Laboratory Standards Institute.
33. Council of Europe. (1997). *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine* (Oviedo, April 4, 1997). https://zakon.rada.gov.ua/go/994_334
34. Dajani, E. Z., Shahwan, T. G., & Dajani, N. E. (2003). Prostaglandins and brain-gut axis. *Journal of physiology and pharmacology*, 54 Suppl 4, 155–164.
35. Damianos, J., Abdelnaem, N., & Camilleri, M. (2025). Gut Goo: Physiology, Diet, and Therapy of Intestinal Mucus and Biofilms in Gastrointestinal Health and Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 23(2), 205–215. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.09.007>
36. De Corso, E., Baroni, S., Salonna, G., Marchese, M., Graziadio, M., Di Cintio, G., Paludetti, G., Costamagna, G., & Galli, J. (2021). Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clinical otolaryngology*, 46(1), 189–195. <https://doi.org/10.1111/coa.13643>
37. De Vos, N. V., Trelcat, A., Antoine, M., Dahma, H., Muls, V., Hans, S., Saussez, S., ... Lechien, J. R. (2026). Performance study of noninvasive salivary biomarkers in laryngopharyngeal reflux. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 11(2), 307–319. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaf171>
38. Desprez, C., Chambaz, M., Melchior, C., Basile, P., Prevost, G., Jacques, J., Leroi, A. M., & Gourcerol, G. (2021). Assessment of pyloric sphincter distensibility and pressure in patients with diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterology and motility*, 33(8), e14064. <https://doi.org/10.1111/nmo.14064>
39. Di Natale, M. R., Athavale, O. N., Wang, X., Du, P., Cheng, L. K., Liu, Z., & Furness, J. B. (2023). Functional and anatomical gastric regions and their relations to

motility control. *Neurogastroenterology and motility*, 35(9), e14560. <https://doi.org/10.1111/nmo.14560>

40. Dongiovanni, P., Meroni, M., Casati, S., Goldoni, R., Thomaz, D. V., Kehr, N. S., Galimberti, D., Del Fabbro, M., Tartaglia, G. M. (2023). Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. *International Journal of Oral Science*, 15(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00231-6>

41. Dosedělová, V., Itterheimová, P., & Kubáň, P. (2021). Analysis of bile acids in human biological samples by microcolumn separation techniques: A review. *Electrophoresis*, 42(1-2), 68–85. <https://doi.org/10.1002/elps.202000139>

42. Duan, S., Rico, K., & Merchant, J. L. (2021). Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies. *Function (Oxford, England)*, 3(1), zqab062. <https://doi.org/10.1093/function/zqab062>

43. Elmakki, K., Akhtar, T. S., Abbas, S., Shahid, S., Ashraf, B., & Zahid, K. (2024). Role of high-resolution manometry in diagnosing esophageal motility disorders: A literature review in line with Chicago Classification v4.0. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 55(3), 47081–47096. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2024.55.008717>

44. Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological reviews*, 100(2), 573–602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>

45. Ergun, P., Kipcak, S., Dettmar, P. W., Fisher, J., Woodcock, A. D., & Bor, S. (2022). Pepsin and pH of Gastric Juice in Patients With Gastrointestinal Reflux Disease and Subgroups. *Journal of clinical gastroenterology*, 56(6), 512–517. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001560>

46. Estremera-Arévalo, F., Omari, T. I., Dent, J., & Myers, J. C. (2025). Impact of Hiatus Hernia and Reflux on Bolus Transport Through the Esophagus and the Esophagogastric Junction and in Relation to Dysphagia. *Neurogastroenterology and motility*, 37(11), e70086. <https://doi.org/10.1111/nmo.70086>

47. Fadieienko, G. D., Kushnir, I. E., Chernova, V. M., Solomentseva, T. A., & Halchynska, V. Yu. (2025). Vplyv psykhotravmuvalnykh chynnykiv voiennoho periodu

na stan kyshkovoï mikrobioty ta epitelialnu pronyknist kyshechnyka u patsiiientiv iz nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Influence of psychotraumatic factors of the war period on the state of the intestinal microbiota and intestinal epithelial permeability in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Modern Gastroenterology*, 2, 5–12. <https://doi.org/10.30978/MG-2025-2-5> (In Ukrainian)

48. Fan, Y. Y., Zhang, Y., Fan, R. F., Wang, T., Yu, X., Zheng, L. F., & Zhu, J. X. (2022). Impaired nitrergic relaxation in pyloric sphincter of the 6-OHDA Parkinson's disease rat. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 322(6), G553–G560. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00363.2021>

49. Fass, O. Z., Becherano, G., Pandolfino, J. E., Kou, W., Ellison, A. C., Reddy, C. A., Nguyen, A. D., Spechler, S. J., Konda, V. J. A., & Carlson, D. A. (2025). Validation of Functional Lumen Imaging Probe Panometry Esophageal Motility Classification Version 2.0: A Study of 805 Patients. *Neurogastroenterology and Motility*, 37(12), e70188. <https://doi.org/10.1111/nmo.70188>

50. Fass, O. Z., Pandolfino, J. E., Schauer, J. M., Ganesh, N., Farina, D. A., Lat, A., Goudie, E., Kelahan, L. C., & Carlson, D. A. (2025). Diagnostic Accuracy of Timed Barium Esophagram for Achalasia. *Gastroenterology*, 169(1), 63–72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.02.013>

51. Fass, R., Boeckxstaens, G. E., El-Serag, H., Rosen, R., Sifrim, D., & Vaezi, M. F. (2021). Gastro-oesophageal reflux disease. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 55. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00287-w>

52. Fekete, E., & Buret, A. G. (2023). The role of mucin O-glycans in microbiota dysbiosis, intestinal homeostasis, and host-pathogen interactions. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 324(6), G452–G465. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00261.2022>

53. Filisit-Diagnostics LLC. (2020). *Instruktsiia do naboru reaktyviv dlia fotometrychnoho vyznachennia zahalnoho kaltsiiu u biolohichnykh ridynakh* [Instructions for the reagent kit for photometric determination of total calcium in biological fluids]. <https://felicity.com.ua/wp-content/uploads/2025/08/%D0%9A%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D1%96%D0%B9.pdf>

54. Forssell H. (1988). Gastric mucosal defence mechanisms: a brief review. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 155, 23–28. <https://doi.org/10.3109/00365528809096277>
55. Fox, M. R., Sweis, R., Yadlapati, R., Pandolfino, J., Hani, A., Defilippi, C., Jan, T., & Rommel, N. (2021). Chicago classification version 4.0© technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterology and Motility*, 33(4), e14120. <https://doi.org/10.1111/nmo.14120>
56. Fuchs, K. H., Kafetzis, I., Hann, A., Meining, A. (2024). Hiatal Hernias Revisited-A Systematic Review of Definitions, Classifications, and Applications. *Life*, 14(9), 1145. <https://doi.org/10.3390/life14091145>
57. Gan, J., Chan, Y. K., Segaran, D. C., Kovalik, J. P., Eng, A., Lee, P. C., Tan, J., & Lim, C. H. (2023). Pepsin in saliva for the diagnosis of erosive esophagitis post-sleeve gastrectomy: a prospective observational study. *Surgical endoscopy*, 37(8), 5816–5824. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10050-9>
58. Gomes-Porras, M., Cárdenas-Salas, J., & Álvarez-Escolá, C. (2020). Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>
59. Goswami S. (2022). Interplay of potassium channel, gastric parietal cell and proton pump in gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology. *Minerva gastroenterology*, 68(3), 289–305. <https://doi.org/10.23736/S2724-5985.21.02964-8>
60. Goyal, R. K., Guo, Y., & Mashimo, H. (2019). Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterology and motility*, 31(4), e13546. <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>
61. Gray, A. R., Cameron, C., Samaranayaka, A., & Turner, R. M. (2022). What statistical software should I use? And does it actually matter? *N Z Med Stud J*, 34, 38–40. <https://doi.org/10.57129/GADB4864>
62. Greenberg, J. A., Stefanova, D. I., Reyes, F. V., Edelmuth, R. C. L., Thiesmeyer, J. W., Egan, C. E., Liu, M., Schnoll-Sussman, F. H., Katz, P. O., Christos, P., Finnerty, B. M., Fahey, T. J., 3rd, & Zarnegar, R. (2022). Quantifying physiologic

parameters of the gastroesophageal junction during re-operative anti-reflux surgery. *Surgical endoscopy*, 36(9), 7008–7015. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09025-z>

63. Griffiths, E. A., & Wong, E. (2024). Navigating reflux disease after achalasia treatments: Balancing risks and benefits. *World journal of gastroenterology*, 30(21), 2740–2743. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i21.2740>

64. Grondin, J. A., Kwon, Y. H., Far, P. M., Haq, S., & Khan, W. I. (2020). Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Frontiers in immunology*, 11, 2054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02054>

65. Groneberg, D., Voussen, B., & Friebe, A. (2016). Integrative Control of Gastrointestinal Motility by Nitric Oxide. *Current medicinal chemistry*, 23(24), 2715–2735. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160812150907>

66. Guo, Z., Wu, Y., Chen, J., Zhang, S., & Zhang, C. (2020). The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Evaluated Using High-Resolution Manometry and 24-Hour Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e927381. <https://doi.org/10.12659/MSM.927381>

67. Gyawali, C. P., Yadlapati, R., Fass, R., Katzka, D., Pandolfino, J., Savarino, E., Sifrim, D., Spechler, S., Zerbib, F., Fox, M. R., Bhatia, S., de Bortoli, N., Cho, Y. K., Cisternas, D., Chen, C. L., Cock, C., Hani, A., Remes Troche, J. M., Xiao, Y., Vaezi, M. F., ... Roman, S. (2024). Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*, 73(2), 361–371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>

68. Gyires, K., Toth, V. E., & Zadori, Z. S. (2015). Gastric mucosal protection: from the periphery to the central nervous system. *Journal of physiology and pharmacology*, 66(3), 319–329.

69. Habibzadeh F. (2024). Data Distribution: Normal or Abnormal? *Journal of Korean Medical Science*, 39(3), e35. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e35>

70. Hajj Ali, A., Ichkhanian, Y., Sloan, J. A., & Azeem, N. (2025). Updates in the work-up and management of achalasia: A contemporary review. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 23, 20. <https://doi.org/10.1007/s11938-025-00485-5>

71. Halinska, A. M., & Halinskyi, O. O. (2026). Tonus verkhnikh viddiliv travnoho traktu i biomarkery slyny y shlunkovoho soku pry hryzhi stravokhidnoho otvoru diafrahmy: Kros-sektsiine porivniannia viiskovoi ta tsyvilnoi kohort [Tone of the upper gastrointestinal tract and biomarkers of saliva and gastric juice in hiatal hernia: A cross-sectional comparison of military and civilian cohorts]. *Modern Gastroenterology*, *143(1)*, 44–51. <https://doi.org/10.30978/MG-2026-1-44> (In Ukrainian)
72. Han, D., & Zhang, C. (2022). The Oxidative Damage and Inflammation Mechanisms in GERD-Induced Barrett's Esophagus. *Frontiers in cell and developmental biology*, *10*, 885537. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.885537>
73. Han, F., Li, X., Song, Z., Xie, J., Wang, N., & Yao, J. (2024). The association between salivary pepsin and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Neurogastroenterology and motility*, *36(11)*, e14905. <https://doi.org/10.1111/nmo.14905>
74. Han, S. H., & Hong, S. J. (2012). Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation and the Related Esophageal Motor Activities. *The Korean journal of gastroenterology* *59(3)*, 205–210. <https://doi.org/10.4166/kjg.2012.59.3.205> (in Korean)
75. He, C., Gao, H., Xin, S., Hua, R., Guo, X., Han, Y., Shang, H., & Xu, J. (2023). View from the Biological Property: Insight into the Functional Diversity and Complexity of the Gut Mucus. *International journal of molecular sciences*, *24(4)*, 4227. <https://doi.org/10.3390/ijms24044227>
76. He, Q., Liu, L., Wei, J., Jiang, J., Rong, Z., Chen, X., Zhao, J., & Jiang, K. (2022). Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. *Cell death discovery*, *8(1)*, 158. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00962-1>
77. Heda, R., Toro, F., & Tombazzi, C. R. (2023). Physiology, Pepsin. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537005/>
78. Heitzmann, D., & Warth, R. (2007). No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *22*, 335–341. <https://doi.org/10.1152/physiol.00016.2007>
79. Hershcovici, T., Mashimo, H., & Fass, R. (2011). The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterology and motility*, *23(9)*, 819–830. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01738.x>

80. Hiebert, C. A., & Belsey, R. (1961). Incompetency of the gastric cardia without radiologic evidence of hiatal hernia. The diagnosis and management of 71 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *42*, 352–362.
81. Hirschowitz B. I. (1999). Pepsin and the esophagus. *The Yale journal of biology and medicine*, *72*(2-3), 133–143.
82. Hoshikawa, Y., & Iwakiri, K. (2024). Esophageal Motility Disorders: Diagnosis and Treatment Strategies. *Digestion*, *105*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1159/000533347>
83. Huang, G., Wang, S., Wang, J., Tian, L., Yu, Y., Zuo, X., & Li, Y. (2022). Bile reflux alters the profile of the gastric mucosa microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *12*, 940687. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.940687>
84. Hur, M. S., Lee, S., Kang, T. M., & Oh, C. S. (2021). The three muscle layers in the pyloric sphincter and their possible function during antropyloroduodenal motility. *Scientific reports*, *11*(1), 20094. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99463-x>
85. Iijima, K., Fyfe, V., & McColl, K. E. (2003). Studies of nitric oxide generation from salivary nitrite in human gastric juice. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *38*(3), 246–252. <https://doi.org/10.1080/00365520310000708a>
86. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2025). *ICH E6(R3) guideline for good clinical practice*. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf
87. Iwakiri, K., & Kawami, N. (2015). Nihon rinsho [Pathophysiology and treatment of reflux esophagitis]. *Japanese journal of clinical medicine*, *73*(7), 1098–1102. (in Japanese)
88. Jain, A. S., Allamneni, C., Kline, M., Dalsania, R., Godiers, M., Keilin, S., Srinivasan, S., & Mittal, R. (2022). Relationship between dysphagia, lower esophageal sphincter relaxation, and esophagogastric junction distensibility. *Neurogastroenterology and motility*, *34*(8), e14319. <https://doi.org/10.1111/nmo.14319>
89. Jain, A. S., Breaux, W., Robertson, J. K., Kim, S. E., McAdoo, B., Keilin, S., Fernandez, F., Srinivasan, S., & Mittal, R. K. (2025). Hysteresis of the lower

esophageal sphincter: relevance to the pathogenesis of esophageal achalasia and its phenotypes. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 329(3), G500–G509. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00089.2025>

90. Jain, M. (2024). Diagnosis and management of esophageal motility disorders beyond achalasia. *Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy Practice*, 4(1), 17–21. https://doi.org/10.4103/ghep.ghep_25_23

91. Jia, T., & Zhao, N. (2021). Expression and function of vasoactive intestinal peptide receptors in human lower esophageal sphincter. *Annals of palliative medicine*, 10(3), 3067–3077. <https://doi.org/10.21037/apm-21-193>

92. Jia, X., Chen, S., Zhuang, Q., Tan, N., Zhang, M., Cui, Y., Wang, J., Xing, X., & Xiao, Y. (2023). Achalasia: The Current Clinical Dilemma and Possible Pathogenesis. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 29(2), 145–155. <https://doi.org/10.5056/jnm22176>

93. Jin, T., Xu, Q., Liu, X., Huang, J., Guo, Y., Li, Y., Luan, X., & Sun, X. (2023). Effect of Calcium-Sensitive Receptor Agonist R568 on Gastric Motility and the Underlying Mechanism. *Neuroendocrinology*, 113(3), 289–303. <https://doi.org/10.1159/000526455>

94. Kahrilas, P. J., & Boeckxstaens, G. (2013). The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology*, 145(5), 954–965. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.038>

95. Kahrilas, P. J., & Nguyen, N. T. (2025). The Esophagogastric Junction Reconsidered. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 35(3), 541–553. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2025.01.003>

96. Kahrilas, P. J., Carlson, D. A., & Pandolfino, J. E. (2023). Advances in the Diagnosis and Management of Achalasia and Achalasia-Like Syndromes: Insights From HRM and FLIP. *Gastro hep advances*, 2(5), 701–710. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.02.001>

97. Kahrilas, P. J., Lin, S., Chen, J., & Manka, M. (1999). The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut*, 44(4), 476–482. <https://doi.org/10.1136/gut.44.4.476>

98. Kahrilas, P. J., Mittal, R. K., Bor, S., Kohn, G. P., Lenglinger, J., Mittal, S. K., Pandolfino, J. E., Serra, J., Tatum, R., & Yadlapati, R. (2021). Chicago Classification update (v4.0): Technical review of high-resolution manometry metrics for EGJ barrier function. *Neurogastroenterology and Motility*, *33*(10), e14113. <https://doi.org/10.1111/nmo.14113>
99. Kalnysh, V., Medvedovska, N., Nagorna, A., Pashkovsky, S., Tymchyshyn, T., & Zavhorodnia, N. (2025). Psychophysiological predictors of the severity of digestive diseases in military servants from combat zones. *Gastroenterology*, *59*(4), 263–268. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.4.2025.704> (In Ukrainian)
100. Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American journal of gastroenterology*, *117*(1), 27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
101. Kaunitz J. D. (1999). Barrier function of gastric mucus. *The Keio journal of medicine*, *48*(2), 63–68. <https://doi.org/10.2302/kjm.48.63>
102. Kaur, S., Gupta, K. B., Kumar, S., Upadhyay, S., Mantha, A. K., & Dhiman, M. (2022). Methods to Detect Nitric Oxide and Reactive Nitrogen Species in Biological Sample. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *2413*, 69–76. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1896-7_9
103. Kayali, S., Calabrese, F., Pasta, A., Marabotto, E., Bodini, G., Furnari, M., Savarino, E. V., Savarino, V., Giannini, E. G., & Zentilin, P. (2024). Effect of hiatal hernia and esophagogastric junction morphology on esophageal motility: Evidence from high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterology and motility*, *36*(12), e14929. <https://doi.org/10.1111/nmo.14929>
104. Klimara, M. J., Randall, D. R., Allen, J., Figueredo, E., & Johnston, N. (2020). Proximal reflux: biochemical mediators, markers, therapeutic targets, and clinical correlations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1481*(1), 127–138. <https://doi.org/10.1111/nyas.14366>
105. Koc, A., Koc, D. S., Askin, C. I., Kara, H., Ozturk Fincan, G. S., Ozger Ilhan, S., & Sarioglu, Y. (2024). Effects of hydrogen sulfide on relaxation responses in the lower

esophageal sphincter in rabbits: the potential role of potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 397(3), 1537–1550. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02695-z>

106. Konturek, S. K., & Konturek, P. C. (1995). Role of nitric oxide in the digestive system. *Digestion*, 56(1), 1–13. <https://doi.org/10.1159/000201214>

107. Koop, A. H., Kahrilas, P. J., Schauer, J., Pandolfino, J. E., & Carlson, D. A. (2023). The impact of primary peristalsis, contractile reserve, and secondary peristalsis on esophageal clearance measured by timed barium esophagogram. *Neurogastroenterology and motility*, 35(10), e14638. <https://doi.org/10.1111/nmo.14638>

108. Korbut, E., Brzozowski, T., & Magierowski, M. (2020). Carbon Monoxide Being Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Molecular Sibling, as Endogenous and Exogenous Modulator of Oxidative Stress and Antioxidative Mechanisms in the Digestive System. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 5083876. <https://doi.org/10.1155/2020/5083876>

109. Korn, O., Oñate, J. C., Csendes, A., Sapiain, S., & Gonzalez, T. (2025). Gastroesophageal vestibule and lower esophageal sphincter: the same thing. *Diseases of the esophagus*, 38(3), doaf051. <https://doi.org/10.1093/dote/doaf051>

110. Krause, A. J., Greytak, M., Kessler, M., & Yadlapati, R. (2024). Pilot study evaluating salivary bile acids as a diagnostic biomarker of laryngopharyngeal reflux. *Diseases of the esophagus*, 37(7), doae021. <https://doi.org/10.1093/dote/doae021>

111. Kvietyš, P. R. (2010). *The Gastrointestinal Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences. <https://doi.org/10.4199/C00009ED1V01Y201002ISP005>

112. Latorre-Rodríguez, A. R., Keogan, A., Vittori, A., Isaza-Restrepo, A., Bremner, R. M., & Mittal, S. K. (2026). Biomarkers of aspiration in gastroesophageal reflux-related respiratory disease: A scoping review. *Respiratory medicine*, 251, 108556. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108556>

113. Lechien, J. R., El Ayoubi, M., Muls, V., Hans, S., Saussez, S., & De Vos, N. (2026). Accuracy and Clinical Findings of Saliva Digestive Biomarkers in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *The Laryngoscope*, 136(2), 703–710. <https://doi.org/10.1002/lary.70062>

114. Lee, J. Y., Yun, H. Y., Kim, D. H., Son, S. M., Choi, W., Kim, H. S., Kim, K. B., Kang, S. H., Jung, H. J., Lee, D. W., Xu, W. X., Hwang, K. K., Lee, S. J., Kim, Y. C., & Bae, J. W. (2025). Metabolic Regulatory Mechanism of Gastric Motility by Acetylcholine. *Gastroenterology research*, *18*(6), 286–298. <https://doi.org/10.14740/gr2063>
115. Li, C., Cao, X., & Wang, H. (2025). Pathogenesis of pepsin-induced gastroesophageal reflux disease with advanced diagnostic tools and therapeutic implications. *Frontiers in medicine*, *12*, 1516335. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1516335>
116. Li, Y., Wang, L., Yang, D., Zhang, Z., Sun, X., Geng, X., Lin, J., & Duan, Z. (2023). Esophageal chemical clearance and mucosa integrity values in refractory gastroesophageal reflux disease patients with different esophageal dynamics. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *58*(4), 322–330. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2132534>
117. Li, Y., Xu, G., Zhou, B., Tang, Y., Liu, X., Wu, Y., Wang, Y., Kong, J., Xu, T., He, C., Zhu, S., Wang, X., & Zhang, J. (2022). Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS)*, *279*(6), 2743–2752. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w>
118. Liang, T. Y., Deng, R. M., Li, X., Xu, X., & Chen, G. (2021). The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Medical gas research*, *11*(1), 42–45. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.310059>
119. Lidums, I., Lehmann, A., Checklin, H., Dent, J., & Holloway, R. H. (2000). Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology*, *118*(1), 7–13. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70408-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70408-2)
120. Livzan, M. A., Mozgovoi, S. I., Gaus, O. V., Bordin, D. S., & Kononov, A. V. (2023). Diagnostic Principles for Chronic Gastritis Associated with Duodenogastric Reflux. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(2), 186. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020186>

121. Lottrup, C., Khan, A., Rangan, V., & Clarke, J. O. (2020). Esophageal physiology-an overview of esophageal disorders from a pathophysiological point of view. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1481(1)*, 182–197. <https://doi.org/10.1111/nyas.14417>
122. Mabrut, J. Y., Collard, J. M., & Baulieux, J. (2006). Le reflux biliaire duodéno-gastrique et gastro-oesophagien [Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux]. *Journal de chirurgie*, *143(6)*, 355–365. [https://doi.org/10.1016/s0021-7697\(06\)73717-6](https://doi.org/10.1016/s0021-7697(06)73717-6) (in French)
123. Mackay, E. M., & Louie, B. E. (2023). Evolution in the treatment of gastroesophageal reflux disease over the last century: from a crural-centered to a lower esophageal sphincter-centered approach and back. *Diseases of the esophagus*, *36(Supplement_1)*, doac084. <https://doi.org/10.1093/dote/doac084>
124. Maev, I. V., Livzan, M. A., Mozgovi, S. I., Gaus, O. V., & Bordin, D. S. (2023). Esophageal Mucosal Resistance in Reflux Esophagitis: What We Have Learned So Far and What Remains to Be Learned. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13(16)*, 2664. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162664>
125. Magierowski, M., Magierowska, K., Kwiecien, S., & Brzozowski, T. (2015). Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *20(5)*, 9099–9123. <https://doi.org/10.3390/molecules20059099>
126. Maldonado, C. J., White-Phillip, J. A., Liu, Y., & Choi, Y. S. (2024). Exosome Signatures of Gastrointestinal Disorders Among Active Duty Service Members. *Military medicine*, *189(Suppl 3)*, 31–38. <https://doi.org/10.1093/milmed/usae036>
127. Malik, Z., Sankineni, A., & Parkman, H. P. (2015). Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterology and motility*, *27(4)*, 524–531. <https://doi.org/10.1111/nmo.12522>
128. Manning, J. J., Wirz, A. A., & McColl, K. E. (2007). Nitrogenous chemicals generated from acidification of saliva influence transient lower oesophageal sphincter

relaxations. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(12), 1413–1421. <https://doi.org/10.1080/00365520701452332>

129. Marchetti, L., Rogers, B. D., Hengehold, T., Sifrim, D., & Gyawali, C. P. (2024). Saliva Production and Esophageal Motility Influence Esophageal Acid Clearance Related to Post-reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave. *Digestive diseases and sciences*, 69(5), 1714–1721. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08315-x>

130. Marciani, L., Young, P., Wright, J., Moore, R., Coleman, N., Gowland, P. A., & Spiller, R. C. (2001). Antral motility measurements by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterology and motility*, 13(5), 511–518. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2001.00285.x>

131. McCabe, M. E., 4th, & Dilly, C. K. (2018). New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(9), 1389–1392. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.034>

132. McCallum R. W. (1999). Pharmacologic modulation of motility. *The Yale journal of biology and medicine*, 72(2-3), 173–180.

133. Ministry of Health of Ukraine. (2009). *Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and expert evaluation of materials pertinent to clinical trials and model regulations of the ethics committees* [Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnykh vyprobuvan likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan i Typovoho polozhennia pro komisii z pytan etyky: Order No. 690, September 23, 2009, as amended]. <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1010-09> (In Ukrainian)

134. Mittal, R. K., Holloway, R. H., Penagini, R., Blackshaw, L. A., & Dent, J. (1995). Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*, 109(2), 601–610. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90351-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90351-8)

135. Mittal, R., & Vaezi, M. F. (2020). Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *The New England journal of medicine*, 383(20), 1961–1972. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000328>

136. Mori, H., Verbeure, W., Tanemoto, R., Sosoranga, E. R., & Jan Tack (2023). Physiological functions and potential clinical applications of motilin. *Peptides*, 160, 170905. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170905>

137. Mosiychuk, L., Shevtsova, O., Tatarchuk, O., & Petishko, O. (2024). Characteristics of metabolic syndrome in the servicemen with erosive esophagitis in wartime conditions. *Gastroenterology*, 58(4), 234–239. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.633> (In Ukrainian)

138. Mosyichuk, L., Haidar, Y., Klenina, I., & Petishko, O. (2022). Morfofunktsionalni paraleli shlunka u khvorykh na khronichniy atrofichnyi hastryt [Morphofunctional parallels of the stomach in patients with chronic atrophic gastritis]. *Gastroenterology*, 56(1), 1–7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.479>(In Ukrainian)

139. Na, H. K., Li, A. A., Gottfried-Blackmore, A., Podboy, A. J., Esquivel, M. M., Joseph, A. A., Nguyen, L., & Hwang, J. H. (2025). Pyloric Dysfunction: A Review of the Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Gut and Liver*, 19(3), 327–345. <https://doi.org/10.5009/gnl240421>

140. Nabi, Z., Inavolu, P., & Duvvuru, N. R. (2024). Prediction, prevention and management of gastroesophageal reflux after per-oral endoscopic myotomy: An update. *World journal of gastroenterology*, 30(9), 1096–1107. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i9.1096>

141. Navazesh M. (1993). Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694, 72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x>

142. Nguyen, N. T., Abu Dayyeh, B., Chang, K., Lipham, J., Bell, R., Buckley, F. P., Dunst, C. M., Mittal, R. K., Thosani, N., Oelschlager, B. K., Hinojosa, M. W., Brunaldi, V., Yadlapati, R., & Kahrilas, P. J. (2025). *American Foregut Society Cooperative White Paper on mechanisms of pathologic reflux and antireflux surgery. Foregut*. <https://doi.org/10.1177/26345161241276454>

143. Nikaki, K., Sawada, A., Ustaoglu, A., & Sifrim, D. (2019). Neuronal Control of Esophageal Peristalsis and Its Role in Esophageal Disease. *Current gastroenterology reports*, 21(11), 59. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0728-z>

144. Niv, Y., & Banić, M. (2014). Gastric barrier function and toxic damage. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, *32(3)*, 235–242. <https://doi.org/10.1159/000357855>
145. Nunes, L. A., Mussavira, S., & Bindhu, O. S. (2015). Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia medica*, *25(2)*, 177–192. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.018>
146. Odze R. D. (2005). Unraveling the mystery of the gastroesophageal junction: a pathologist's perspective. *The American journal of gastroenterology*, *100(8)*, 1853–1867. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.50096.x>
147. Oude Nijhuis, R. A. B., Zaninotto, G., Roman, S., Boeckxstaens, G. E., Fockens, P., Langendam, M. W., Plumb, A. A., Smout, A., Targarona, E. M., Trukhmanov, A. S., Weusten, B., & Bredenoord, A. J. (2020). European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European gastroenterology journal*, *8(1)*, 13–33. <https://doi.org/10.1177/2050640620903213>
148. Ozarda Y. (2016). Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia medica*, *26(1)*, 5–16. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.001>
149. Ponds, F. A., Bredenoord, A. J., Kessing, B. F., & Smout, A. J. (2017). Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterology and motility*, *29(1)*, 10.1111/nmo.12908. <https://doi.org/10.1111/nmo.12908>
150. Proctor G. B. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000*, *70(1)*, 11–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12116>
151. Qu, X., & Shi, Y. (2022). Bile reflux and bile acids in the progression of gastric intestinal metaplasia. *Chinese medical journal*, *135(14)*, 1664–1672. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002290>
152. Ramsay, P. T., & Carr, A. (2011). Gastric acid and digestive physiology. *The Surgical clinics of North America*, *91(5)*, 977–982. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.06.010>

153. Ranganathan P. (2021). An Introduction to Statistics: Choosing the Correct Statistical Test. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(Suppl 2), S184–S186. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23815>
154. Reddy, C. A., Ellison, A., Cipher, D. J., Mendoza, R., Souza, R. F., Spechler, S. J., Konda, V. J. A., & Nguyen, A. D. (2024). Frequent discrepancies among diagnostic tests for detecting lower esophageal sphincter-related obstruction. *Neurogastroenterology and motility*, 36(3), e14729. <https://doi.org/10.1111/nmo.14729>
155. Ribolsi, M., de Carlo, G., Balestrieri, P., Guarino, M. P. L., & Cicala, M. (2020). Understanding the relationship between esophageal motor disorders and reflux disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 14(10), 933–940. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1791703>
156. Riccio, F., Costantini, M., & Salvador, R. (2022). Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. *World journal of surgery*, 46(7), 1516–1521. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06483-3>
157. Richardson, J., Dezfuli, G., Mangel, A. W., Gillis, R. A., Vicini, S., & Sahibzada, N. (2023). CNS sites controlling the gastric pyloric sphincter: Neuroanatomical and functional study in the rat. *The Journal of comparative neurology*, 531(15), 1562–1581. <https://doi.org/10.1002/cne.25530>
158. Rieder, E., Fernandez-Becker, N. Q., Sarosiek, J., Guillaume, A., Azagury, D. E., & Clarke, J. O. (2020). Achalasia: physiology and diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1482(1), 85–94. <https://doi.org/10.1111/nyas.14510>
159. Rogers, B. D., Cisternas, D., Rengarajan, A., Marin, I., Abrahao, L., Jr, Hani, A., Lequizamo, A. M., Remes-Troche, J. M., Perez de la Serna, J., Ruiz de Leon, A., Zerbib, F., Serra, J., & Gyawali, C. P. (2022). Breaks in peristaltic integrity predict abnormal esophageal bolus clearance better than contraction vigor or residual pressure at the esophagogastric junction. *Neurogastroenterology and motility*, 34(2), e14141. <https://doi.org/10.1111/nmo.14141>

160. Rosen, R. D., & Winters, R. (2023). Physiology, Lower Esophageal Sphincter. *In StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557452/>

161. Rudenko, A. I., Maikova, T. V., Mosiichuk, L. M., Ponomarenko, O. A., Tolstikova, T. M., & Syrotenko, A. S. (2004). *Kliniko-laboratorna otsinka funktsionalnoho stanu sekretyornykh zaloz shlunka* [Clinical and laboratory assessment of the functional state of the gastric secretory glands] (Methodological recommendations; 23 pp.). Ukrainian Center of Scientific Medical Information and Patent-Licensing Work. (In Ukrainian)

162. Saadi, M., Yu, D., Malik, Z., Parkman, H. P., & Schey, R. (2018). Pyloric sphincter characteristics using EndoFLIP® in gastroparesis. Características del esfínter pilórico utilizando EndoFLIP® en gastroparesia. *Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, *83(4)*, 375–384. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.02.013>

163. Sánchez-Mendoza, M. E., López-Lorenzo, Y., Cruz-Antonio, L., Arrieta-Baez, D., Pérez-González, M. C., & Arrieta, J. (2022). First Evidence of Gastroprotection by *Schinus molle*: Roles of Nitric Oxide, Prostaglandins, and Sulfhydryls Groups in Its Mechanism of Action. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *27(21)*, 7321. <https://doi.org/10.3390/molecules27217321>

164. Sanders, K. M., Drumm, B. T., Cobine, C. A., & Baker, S. A. (2024). Ca²⁺ dynamics in interstitial cells: foundational mechanisms for the motor patterns in the gastrointestinal tract. *Physiological reviews*, *104(1)*, 329–398. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2022>

165. Sanders, K. M., Koh, S. D., Ro, S., & Ward, S. M. (2012). Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, *9(11)*, 633–645. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.168>

166. Savarino, E., Bhatia, S., Roman, S., Sifrim, D., Tack, J., Thompson, S. K., & Gyawali, C. P. (2022). Achalasia. *Nature reviews. Disease primers*, *8(1)*, 28. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00356-8>

167. Schubert M. L. (2007). Gastric secretion. *Current opinion in gastroenterology*, 23(6), 595–601. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f03462>

168. Schubert M. L. (2017). Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current opinion in gastroenterology*, 33(6), 430–438. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000392>

169. Sgambato, D., Capuano, A., Sullo, M. G., Miranda, A., Federico, A., & Romano, M. (2016). Gut-Brain Axis in Gastric Mucosal Damage and Protection. *Current neuropharmacology*, 14(8), 959–966. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160223120742>

170. Shafik, A., El Sibai, O., Shafik, A. A., & Shafik, I. A. (2007). Mechanism of gastric emptying through the pyloric sphincter: a human study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 13(1), CR24–CR29.

171. Sharkey, K. A., & Mawe, G. M. (2023). The enteric nervous system. *Physiological reviews*, 103(2), 1487–1564. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022>

172. Shevchenko, B., Prolom, N., Zyhala, E., Rudenko, A., Demeshkina, L., & Kyslova, R. (2022). Osoblyvosti vzaiemozviazku ahresyvnykh ta zakhysnykh faktoriv slyzovoi obolonky shlunka u khvorykh na patolohiiu ezofahohastroduodenalnoi zony z porushenniam adaptatsiinoho potentsialu ta vehetatyvnoho homeostazu (za danymy PRECISE-diahnostyky) [Features of the relationship between aggressive and protective factors of the gastric mucosa in patients with pathology of the esophagogastroduodenal zone with impaired adaptive potential and autonomic homeostasis (according to PRECISE diagnostics)]. *Gastroenterology*, 55(4), 223–228. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247912> (In Ukrainian)

173. Shi, X., Chen, Z., Yang, Y., & Yan, S. (2022). Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. *Gastroenterology research and practice*, 2022, 2642551. <https://doi.org/10.1155/2022/2642551>

174. Shin, J. M., Munson, K., & Sachs, G. (2011). Gastric H⁺,K⁺-ATPase. *Comprehensive Physiology*, 1(4), 2141–2153. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110010>

175. Sloan, S., Rademaker, A. W., & Kahrilas, P. J. (1992). Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both?. *Annals of internal medicine*, *117*(12), 977–982. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-977>

176. Song, C., Chai, Z., Chen, S., Zhang, H., Zhang, X., & Zhou, Y. (2023). Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know. *Experimental & molecular medicine*, *55*(4), 681–691. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00960-y>

177. Souza R. F. (2010). The role of acid and bile reflux in oesophagitis and Barrett's metaplasia. *Biochemical Society transactions*, *38*(2), 348–352. <https://doi.org/10.1042/BST0380348>

178. Srijumruen, J., Vachatimanont, S., Techavijit, U., & Chaiwatanarat, T. (2022). Antral contractility following Asian-style meal in healthy volunteers: effect of genders, menstruation, smoking status and age. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*, *10*(2), 84–90. <https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2021.60453.1423>

179. Stanforth, K. J., Wilcox, M. D., Chater, P. I., Brownlee, I. A., Zakhour, M. I., Banecki, K. M. R. M., & Pearson, J. P. (2022). Pepsin properties, structure, and its accurate measurement: A narrative review. *Annals of Esophagus*, *5*, Article 31. doi: 10.21037/aoe-20-95.

180. Stasyshyn, A. R., Bychkov, M. A., & Bychkova, S. V. (2019). A new method of diagnosis of the hiatal hernia associated with gastroesophageal reflux disease. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, *72*(2), 186–188. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2018/vol7issue1/PartG/7-1-47-558.pdf>

181. Stavely, R., Ott, L. C., Sahakian, L., Rashidi, N., Sakkal, S., & Nurgali, K. (2023). Oxidative Stress and Neural Dysfunction in Gastrointestinal Diseases: Can Stem Cells Offer a Solution?. *Stem cells translational medicine*, *12*(12), 801–810. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad063>

182. Stein, H. J., Kauer, W. K., Feussner, H., & Siewert, J. R. (1999). Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepato-gastroenterology*, *46*(25), 66–73.

183. Stensrud N. (1957). Incompetence of the cardia. *The Journal of thoracic surgery*, 33(6), 749–753.

184. Stepanov, Y. M., & Budzak, I. Ya. (2025). Vnutrishnostravokhidna impedans-pH-manometriia: Zahalni polozhennia, klinichne znachennia, analiz klinichnoho vypadku [Intraesophageal impedance-pH-manometry: General positions, clinical significance, clinical case analysis]. *Gastroenterology*, 59(2), 121–128. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.676> (In Ukrainian)

185. Stepanov, Y. M., Prolom, N. V., & Tarabarov, S. O. (2024). Novitni diahnostychni metody obstezhennia stravokhodu ta shlunka. Manometriia vysokoi rozdilnoi zdatnosti teper dostupna v Ukraini [The latest diagnostic methods for esophageal and gastric examinations. High-resolution manometry is now available in Ukraine]. *Gastroenterology*, 58(4), 316–323. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.644> (In Ukrainian)

186. Stepanov, Y. M., Romanenko, O. H., Kondratiev, V. O., Rudenko, A. I., & Klenina, I. A. (2015). *Metody vyznachennia hlikoproteiniv ta yikh komponentiv (heksozaminiv, fukozy, sialovykh kyslot) z diahnostychnoiu metoiu u zmishanii slyni u ditei z hastrroduodenalnoiu patolohiieiu* [Methods for determining glycoproteins and their components (hexosamines, fucose, sialic acids) for diagnostic purposes in mixed saliva in children with gastroduodenal pathology] (Methodological recommendations; No. 58.14/173.15; 19 pp.). Ukrainian Center of Scientific Medical Information and Patent-Licensing Work. (In Ukrainian)

187. Stepanov, Y. M., Prolom, N. V., Tarabarov, S. O., Babii, O. M., & Adamska, I. M. (2025). Rol manometrii vysokoi rozdilnoi zdatnosti v diahnostytsi zakhvoriuvan stravokhodu (ohliad literatury ta vlasni klinichni sposterezhennia) [The role of high-resolution manometry in the diagnosis of esophageal disorders (literature review and personal clinical observations)]. *Gastroenterology*, 59(2), 129–137. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.677> (In Ukrainian)

188. Sung, T. S., Hwang, S. J., Koh, S. D., Bayguinov, Y., Peri, L. E., Blair, P. J., Webb, T. I., Pardo, D. M., Rock, J. R., Sanders, K. M., & Ward, S. M. (2018). The cells and conductance mediating cholinergic neurotransmission in the murine proximal

stomach. *The Journal of physiology*, *596(9)*, 1549–1574.
<https://doi.org/10.1113/JP275478>

189. Szlachcic, A., Krzysiek-Maczka, G., Pajdo, R., Targosz, A., Magierowski, M., Jasnos, K., Drozdowicz, D., Kwiecien, S., & Brzozowski, T. (2013). The impact of asymmetric dimethylarginine (ADAMA), the endogenous nitric oxide (NO) synthase inhibitor, to the pathogenesis of gastric mucosal damage. *Current pharmaceutical design*, *19(1)*, 90–97. <https://doi.org/10.2174/13816128130113>

190. Tack, J., & Pandolfino, J. E. (2018). Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, *154(2)*, 277–288.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>

191. Takahama, U., & Hirota, S. (2012). Enhancement of iron(II)-dependent reduction of nitrite to nitric oxide by thiocyanate and accumulation of iron(II)/thiocyanate/nitric oxide complex under conditions simulating the mixture of saliva and gastric juice. *Chemical research in toxicology*, *25(1)*, 207–215.
<https://doi.org/10.1021/tx200438q>

192. Tanaka, S., Ito, S., Shimamoto, C., Matsumura, H., Inui, T., Marunaka, Y., & Nakahari, T. (2021). Nitric oxide synthesis stimulated by arachidonic acid accumulation via PPAR α in acetylcholine-stimulated gastric mucous cells. *Experimental physiology*, *106(9)*, 1939–1949. <https://doi.org/10.1113/EP089517>

193. Tawheed, A., Bahcecioglu, I. H., Yalniz, M., & El-Kassas, M. (2024). Gastroesophageal reflux after per-oral endoscopic myotomy: Management literature. *World journal of gastroenterology*, *30(23)*, 2947–2953.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i23.2947>

194. Thota, P. N., Malik, S., Shakya, S., AnilKumar, M., Gabbard, S., Sanaka, M. R., Rice, T., Raja, S., Murthy, S., & Lopez, R. (2021). Changes in esophageal physiology after paraesophageal hernia repair and Collis gastroplasty. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society*, *18(2)*, 339–345. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00766-1>

195. Tsuboi, K., Yano, F., Omura, N., Hoshino, M., Yamamoto, S. R., Akimoto, S., Masuda, T., Sakashita, Y., Fukushima, N., Kashiwagi, H., & Eto, K. (2022).

Relationship between esophageal achalasia subtypes and esophageal clearance. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society*, 19(3), 500–507. <https://doi.org/10.1007/s10388-022-00910-z>

196. Vaezi, M. F., Pandolfino, J. E., Yadlapati, R. H., Greer, K. B., & Kavitt, R. T. (2020). ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *The American journal of gastroenterology*, 115(9), 1393–1411. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000731>

197. Vaezi, M. F., Singh, S., & Richter, J. E. (1995). Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology*, 108(6), 1897–1907. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90156-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90156-6)

198. Vasireddy, A. R., Leggett, C. L., & Kamboj, A. K. (2025). Esophageal Motility Disorders: A Concise Review on Classification, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*, 100(2), 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.09.024>

199. Vavallo, M., Cingolani, S., Cozza, G., Schiavone, F. P., Dottori, L., Palumbo, C., & Lahner, E. (2024). Autoimmune Gastritis and Hypochlorhydria: Known Concepts from a New Perspective. *International journal of molecular sciences*, 25(13), 6818. <https://doi.org/10.3390/ijms25136818>

200. Vayal-Veetil, A., Gyawali, C. P. (2025). Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: Current insights. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 18, 149–162. <https://doi.org/10.2147/CEG.S507237>

201. Vespa, E., Farina, D. A., Pandolfino, J. E., Kahrilas, P. J., Koop, A. H., & Carlson, D. A. (2024). Presence of esophageal contractility after achalasia treatment is associated with improved esophageal emptying. *Neurogastroenterology and Motility*, 36(3), e14732. <https://doi.org/10.1111/nmo.14732>

202. Vittori, A., Senzani, F., Latorre-Rodríguez, A. R., Siboni, S., Sozzi, M., Salvador, R., Asti, E., & Mittal, S. K. (2025). Manometric Parameters of Esophagogastric Junction Competence: A Systematic Literature Review. *Neurogastroenterology and motility*, 37(11), e70158. <https://doi.org/10.1111/nmo.70158>

203. Wakim El-Khoury, J., Pandolfino, J. E., Kahrilas, P. J., Godo, B., Farina, D. A., Kou, W., & Carlson, D. A. (2023). Relaxation of the lower esophageal sphincter in response to reduced volume distension during FLIP Panometry. *Neurogastroenterology and motility*, *35(11)*, e14663. <https://doi.org/10.1111/nmo.14663>

204. Weitzendorfer, M., Pfandner, R., Antoniou, S. A., Langsteger, W., Witzel, K., Emmanuel, K., & Koch, O. O. (2017). Role of Pepsin and Oropharyngeal pH-Monitoring to Assess the Postoperative Outcome of Patients with Laryngopharyngeal Reflux: Results of a Pilot Trial. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, *27(9)*, 937–943. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0360>

205. Wessels, E. M., Warringa, N., Masclee, G. M. C., Schuitemaker, J. M., & Bredenoord, A. J. (2026). The Role of Functional Lumen Imaging Probe (FLIP) in Addition to High-Resolution Manometry and Timed Barium Esophagram in Treated Achalasia Patients With Persistent or Recurrent Symptoms. *Neurogastroenterology and motility*, *38(3)*, e70281. <https://doi.org/10.1111/nmo.70281>

206. Winter, J. W., Paterson, S., Scobie, G., Wirz, A., Preston, T., & McColl, K. E. (2007). N-nitrosamine generation from ingested nitrate via nitric oxide in subjects with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*, *133(1)*, 164–174. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.047>

207. World Medical Association (2025). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *JAMA*, *333(1)*, 71–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21972>

208. Wu, Z. Y., Zhang, M. H., Li, Y., Deng, J. Y., Liu, L. Y., Chen, C., Du, H. B., & Guo, Y. (2026). Clinical Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Bile Reflux Gastritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*, *71(2)*, 551–560. <https://doi.org/10.1007/s10620-025-09334-y>

209. Xu, S., Mumuni, A. N., Tuason, R. T. S., Maki, K. A. (2025). Methodological Considerations in Saliva-Based Biomarker Research: Addressing Patient-Specific Variability in Translational Research Protocols. *Current Protocols*, *5(10)*, e70235. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70235>

210. Xu, X. R., Li, Z. S., Zou, D. W., Xu, G. M., Ye, P., Sun, Z. X., Wang, Q., & Zeng, Y. J. (2006). Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, *20*(2), 91–94. <https://doi.org/10.1155/2006/498142>
211. Yadlapati, R., Kahrilas, P. J., Fox, M. R., Bredenoord, A. J., Prakash Gyawali, C., Roman, S., Babaei, A., Mittal, R. K., Rommel, N., Savarino, E., Sifrim, D., Smout, A., Vaezi, M. F., Zerbib, F., Akiyama, J., Bhatia, S., Bor, S., Carlson, D. A., Chen, J. W., Cisternas, D., ... Pandolfino, J. E. (2021). Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterology and motility*, *33*(1), e14058. <https://doi.org/10.1111/nmo.14058>
212. Yang, D., Bechara, R., Dunst, C. M., & Konda, V. J. A. (2024). AGA Clinical Practice Update on Advances in Per-Oral Endoscopic Myotomy (POEM) and Remaining Questions-What We Have Learned in the Past Decade: Expert Review. *Gastroenterology*, *167*(7), 1483–1490. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.08.038>
213. Yao, X., & Forte, J. G. (2003). Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annual review of physiology*, *65*, 103–131. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.072302.114200>
214. Yao, X., & Smolka, A. J. (2019). Gastric Parietal Cell Physiology and Helicobacter pylori-Induced Disease. *Gastroenterology*, *156*(8), 2158–2173. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.036>
215. Yousef, A., Ahmed, S. T., H Nguyen Wenker, T., Nono-Djotsa, A. B. S., Boyle, S. H., Gifford, E. J., Malhotra, D., Chandler, H., Bandi, S., & Helmer, D. A. (2025). Upper gastrointestinal symptoms and Gulf War Illness in a clinical cohort of US veterans: a retrospective, cross-sectional study. *BMJ open gastroenterology*, *12*(1), e001859. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2025-001859>
216. Zhang, B., Hu, Y., Shi, X., Li, W., Zeng, X., Liu, F., Chen, J. D. Z., & Xie, W. F. (2021). Integrative Effects and Vagal Mechanisms of Transcutaneous Electrical Acustimulation on Gastroesophageal Motility in Patients With Gastroesophageal Reflux

Disease. *The American journal of gastroenterology*, *116*(7), 1495–1505.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001203>

217. Zhang, Q., Lehmann, A., Rigda, R., Dent, J., & Holloway, R. H. (2002). Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, *50*(1), 19–24.
<https://doi.org/10.1136/gut.50.1.19>

218. Zhao, Y., Deng, Z., Ma, Z., Zhang, M., Wang, H., Tuo, B., Li, T., & Liu, X. (2022). Expression alteration and dysfunction of ion channels/transporters in the parietal cells induces gastric diffused mucosal injury. *Biomedicine & pharmacotherapy*, *148*, 112660. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112660>

219. Zheng, J., & Tao, L. (2025). Multidimensional mechanisms and therapies underlying gastroesophageal reflux disease: focus on immunity, signaling pathways, and the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in immunology*, *16*, 1629944.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1629944>

220. Zheng, T., BouSaba, J., Sannaa, W., Eckert, D. J., Burton, D. D., & Camilleri, M. (2022). Comprehensive characterization of antral and pyloric contractions by high resolution manometry: applied physiology in suspected gastroparesis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *323*(3), G255–G264.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00119.2022>

221. Zhu, W., Zhou, Y., Guo, L., & Feng, S. (2024). Biological function of sialic acid and sialylation in human health and disease. *Cell death discovery*, *10*(1), 415.
<https://doi.org/10.1038/s41420-024-02180-3>

ДОДАТОК А

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»



STATE INSTITUTION
INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY
OF NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL
SCIENCES OF UKRAINE

проспект Слобожанський, буд. 96,
м. Дніпро, 49074, Україна
тел.: (056) 756-44-40, (056) 756-44-41
f.: (095) 162-25-42, (096) 727-90-60
e-mail: gastrodnepr@i.ua
сайт: gastro.org.ua
код ЄДРПОУ: 02011781

Slobozhansky avenue 96,
Dnipro, 49074, Ukraine
tel.: +38(056)756-44-40; +38(056) 756-44-41;
mobile: +38(095) 162-25-42; +38(096) 727-90-60
e-mail: gastrodnepr@i.ua
gastro.org.ua

Company Register Code:
02011781



21.05.2026 № 01-02/3256

Довідка

Перелік науково-дослідних робіт ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в яких була виконавцем Галінська Анастасія Миколаївна – науковий співробітник Науково-дослідного сектору

1. «Вивчити особливості ускладненого перебігу кил стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу та удосконалити методи їх хірургічної корекції з застосуванням ендолапароскопічних технологій» (№ держреєстрації № 0119U102471) 2020-2022 р.

2. «Вивчити анатомо-топографічні і функціональні порушення кардії з урахуванням факторів, пов'язаних з наслідками воєнних дій, удосконалити методи їх діагностики і способи ендолапароскопічної корекції при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії стравоходу» (№ держреєстрації № 0123U100351) 2023-2024 р.

Заступник директора з наукової роботи

д.мед.н., с.н.с.



Володимир ДІДЕНКО

ДОДАТОК Б

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАМН УКРАЇНИ»**

проспект Слобожанський, буд. 96,
м. Дніпро, 49074, Україна
тел.: (056) 756-44-40

моб.тел.: (096) 727-90-60

e-mail: gastrodnepr@i.ua

сайт: gastro.org.ua;

код ЄДРПОУ: 02011781



**STATE INSTITUTION
INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY
OF NAMS OF UKRAINE**

Slobzhansky avenue 96,
Dnipro, 49074, Ukraine
tel.: +38(056)756-44-40

mobile: +38(096) 727-90-60

e-mail: gastrodnepr@i.ua

gastro.org.ua;

Company Register Code:

02011781



№ 01-04/3251 від 26.05.2026

На № _____ від _____

Витяг з протоколу №2

засідання Комісії з медичної та біологічної етики

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

від 21 травня 2026 року

ПРИСУТНІ: Отець Сергій, к.б.н. Кленіна І.А., медичний директор Бочаров Г.І., д.м.н. Пролом Н.В, к.м.н. Власова О.М., к.м.н. Меланіч С.Л, лікар-хірург Бандурист О.В., секретар Долгих Л.М.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

Комісія з питань медичної та біологічної етики при Державній установі "Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України" на засіданні 21 травня 2026 р. розглянула матеріали дисертаційної роботи наукового співробітника Науково-дослідного сектора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» Галінської Анастасії Миколаївни, на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі біологія на тему: «Секреторна активність слизової оболонки шлунку та тонус сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони», 091 Біологія. Дисертація містить результати власних досліджень.

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідних держбюджетних тем:

1. «Вивчити особливості ускладненого перебігу кил стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу та удосконалити методи їх хірургічної корекції з застосуванням ендолапароскопічних технологій» (№ держреєстрації № 0119U102471) за 2020-2022 рр.
2. «Вивчити анатоμο-топографічні і функціональні порушення кардії з урахуванням факторів, пов'язаних з наслідками воєнних дій, удосконалити методи їх діагностики і способи ендолапароскопічної корекції при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії стравоходу» (№ держреєстрації № 0123U100351) за 2023-2024 рр.

Здобувач є виконавцем фрагментів цих робіт.

Автором особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації, відбір пацієнтів для наукового дослідження та їх розподіл на групи, обробка первинної документації, забір біологічного матеріалу, аналіз отриманих даних. Усі наведені в дисертації результати наукових досліджень здобувач отримав особисто. Дисертантом проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, сформульовані висновки, практичні рекомендації, розроблено діагностичні алгоритми. У наукових розробках, що висвітлені в статтях, опублікованих сумісно зі співавторами, участь здобувача є визначальною.

Отримані результати можуть сприяти удосконаленню комплексної оцінки секреторних, моторних, сфінктерних і рефлюкс-асоційованих порушень, а також підвищенню точності клініко-фізіологічної інтерпретації стану пацієнтів. Дослідження має соціально-медико-біологічне значення, оскільки спрямоване на поглиблення розуміння механізмів порушення функціонального стану гастроезофагеальної зони при грижах стравохідного отвору діафрагми та ахалазії кардії. Окреме значення має аналіз військовослужбовців, оскільки в умовах підвищеного фізичного, професійного та психоемоційного навантаження гастроезофагеальні порушення можуть мати додаткові клінічні особливості.

Розглянувши всі необхідні для експертизи матеріали, члени комісії дійшли згоди, що Галінська А.М. у своїй діяльності керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки і діяла на благо хворих. Мета та завдання дисертації є обґрунтованими, використані методи є безпечними, висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією.

Ухвалили: комісія з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» вважає що дисертаційна робота здобувача Галінської А.М. відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) вимогам і нормам ICH GSP (2002 р.), типовим положенням з питань етики МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. та законам України.

На засіданні Комісії з питань медичної та біологічної етики при Державній установі «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» та у голосуванні щодо вищезазначеного питання брали участь:

Голова: Кленіна І.А. – завідувача НДС, к.б.н. – «ЗА»;

Заступник голови: Бочаров Г.І. – медичний директор – «ЗА»;

Члени комісії:

Пролом Н.В. – завідувач відділу міні-інвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, д.мед.н – «ЗА»;

Власова О.М. – асистент кафедри ФПО Дніпровського державного медичного університету, к.мед.н. – «ЗА»;

Меланіч С.Л. – с.н.с. відділу захворювань печінки та підшлункової залози, к.мед.н. – «ЗА»;

Бандурист О.В. – лікар-хірург відділення хірургії органів травлення – «ЗА»;

Отець Сергій – священник – «ЗА»;

Секретар – Долгих Л.М. – «ЗА».

Член комісії лікар-бактеріолог НДС Долгополова В.В у голосуванні щодо вищезазначеного питання участь не брала (знаходилась на лікарняному).

Голова Комісії з питань медичної біологічної етики при ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»



Кленіна І.А.

Секретар Комісії з питань медичної та біологічної етики при ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Долгих Л.М.

Комісія з питань етики діє відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», нормативних вимог, що діють в Україні, вимог належної клінічної практики (ICH GCP) та Гельсінської декларації.

ДОДАТОК В

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. проректора з науково-педагогічної роботи

Дніпровського національного університету

імені Олеся Гончара

Наталія ГУК



АКТ

**впровадження результатів науково-дослідної роботи
в освітній процес Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара**

Результати науково-дослідної роботи «Секреторна активність слизової оболонки шлунку та тонус сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони» Галінської Анастасії Миколаївни за тематикою дослідження біохімічних маркерів слини та шлункового соку, факторів агресії і захисту слизової оболонки шлунку, складу рефлюксату та моторно-секреторних порушень верхніх відділів травного тракту при патології езофагогастроуденальної зони впроваджено в освітній процес кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара.

Матеріали науково-дослідної роботи використовуються під час підготовки здобувачів вищої освіти за спеціальністю Е1 Біологія та біохімія за освітніми програмами:

ОПП «Біохімія та фізіологія» першого, бакалаврського, рівня вищої освіти;

ОПП «Біохімія та фізіологія» другого, магістерського, рівня вищої освіти;

ОНП «Біологія» третього, освітньо-наукового, рівня вищої освіти.

Результати науково-дослідної роботи впроваджено у зміст навчальних дисциплін і практичної підготовки, а саме:

1) лекційні заняття з дисциплін: «Біохімія», «Фізіологія людини і тварин», «Функціональна біохімія», «Клінічна біохімія», «Патологічна фізіологія», «Біохімічні методи дослідження»;

2) лабораторні та практичні заняття з дисциплін: «Біохімія», «Фізіологія людини і тварин», «Клінічна біохімія», «Біохімічні методи дослідження», «Фізіолого-біохімічні основи адаптації та гомеостазу»;

3) науково-дослідну роботу здобувачів освіти, виконання курсових і кваліфікаційних робіт, підготовку індивідуальних навчально-дослідних завдань, присвячених біохімічним маркерам функціонального стану травної системи, секреторно-моторним порушенням верхніх відділів травного тракту та лабораторним методам оцінки біологічних рідин.

Впровадження результатів науково-дослідної роботи дало змогу актуалізувати зміст навчального матеріалу з питань біохімії травлення, фізіології та патофізіології шлунково-кишкового тракту, механізмів рефлюксних порушень, ролі факторів агресії та захисту слизової оболонки шлунка, а також використання біохімічних показників слини та шлункового соку як інформативних лабораторних маркерів функціонального стану травної системи.

Практичне значення впровадження полягає у посиленні прикладної складової освітнього процесу, формуванні у здобувачів вищої освіти навичок аналізу біохімічних і фізіологічних показників, інтерпретації лабораторних результатів, критичного оцінювання наукових даних та застосування сучасних підходів до дослідження функціонального стану організму людини.

Начальник НДЧ



Валентина СІЛІЧ-БАЛГАБАЄВА

Завідувач навчального відділу



Ольга ВЕРБА

В.о. декан біолого-екологічного факультету



Тетяна ШАРАМОК

Завідувач кафедри біохімії та фізіології



Олена СЕВЕРИНОВСЬКА

Здобувачка ступеня доктора філософії



Анастасія ГАЛІНСЬКА

ДОДАТОК Г

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

проспект Слобожанський, буд. 96,
м. Дніпро, 49074, Україна

тел.: (056) 756-44-40, (056) 756-44-41

і.: (095) 162-25-42, (096) 727-90-60

e-mail: gastrodnepr@i.ua

сайт: gastro.org.ua

код ЄДРПОУ: 02011781



**STATE INSTITUTION
INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY
OF NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL
SCIENCES OF UKRAINE**

Slobozhansky avenue 96,
Dnipro, 49074, Ukraine

tel.: +38(056)756-44-40; +38(056) 756-44-41;

mobile: +38(095) 162-25-42; +38(096) 727-90-60

e-mail: gastrodnepr@i.ua

gastro.org.ua

Company Register Code:

02011781



9001:2015

21.05.2026

№ *01-02/3258*

АКТ

**впровадження результатів дисертаційного дослідження
у практичну діяльність ДУ «Інститут гастроентерології НАМН
України»**

Ми, що нижче підписалися, склали цей акт про те, що результати дисертаційного дослідження здобувачки ступеня доктора філософії Галінської Анастасії Миколаївни за спеціальністю 091, галузь знань Біологія, на тему: «Секреторна активність слизової оболонки шлунку та тонус сфінктерних зон при порушенні функціонального стану гастроєзофагеальної зони», виконаного у ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», впроваджені у практичну діяльність ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у клініко-діагностичну роботу профільних клінічних і лабораторно-діагностичних та наукових підрозділів ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

У практичну діяльність впроваджено використання біохімічних показників шлункового соку та слини як додаткових критеріїв оцінки секреторно-моторних порушень верхніх відділів травного тракту у пацієнтів із патологією езофагогастроуденальної зони, зокрема при ахалазії кардії, грижі стравохідного отвору діафрагми, недостатності фізіологічної кардії та дуоденогастроєзофагеальному рефлюксі.

Впровадження результатів дисертаційного дослідження дало змогу:

- розширити діагностичні можливості комплексного обстеження пацієнтів із патологією езофагогастроуденальної зони;
- використовувати показники шлункового соку та слини як додаткові біохімічні маркери секреторних і рефлюксних порушень;

- підвищити інформативність оцінки агресивних і захисних факторів слизової оболонки шлунка;
- оптимізувати інтерпретацію результатів манометричного та біохімічного досліджень;
- удосконалити обґрунтування лікувально-діагностичної тактики для пацієнтів із порушеннями моторно-секреторної функції верхніх відділів травного тракту.

Практичне значення впровадження полягає у можливості застосування результатів дисертаційного дослідження в клініко-діагностичній роботі закладу для покращення діагностики та медичного супроводу пацієнтів із патологією верхніх відділів травного тракту.

Економічний ефект полягає у можливості використання доступних лабораторно-біохімічних методів дослідження без необхідності впровадження високовартісного додаткового обладнання.

Соціальний ефект полягає у підвищенні якості діагностики, індивідуалізації лікувально-діагностичного підходу та покращенні медичної допомоги пацієнтам із патологією езофагогастроуденальної зони.

В.О. директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
член-кореспондент НАМН України
д.мед.н., професор



Юрій СТЕПАНОВ

Медичний директор

Геннадій БОЧАРОВ

Заступник директора з наукової роботи
д.мед.н., с.н.с

Володимир ДІДЕНКО

Здобувачка ступеня
доктора філософії

Анастасія ГАЛІНСЬКА

ДОДАТОК Д

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Галінська Анастасія Миколаївна

(прізвище, ім'я, по батькові здобувача, претендента)

№ п/п	Назва	Характер роботи	Вихідні дані	Обсяг	Співавтори
1	2	3	4	5	6
1	Diagnosis and correction of complications of insufficiency of anti-reflux function of the physiological cardia in hiatal hernias	Стаття	World of Medicine and Biology. 2022. 18(82). P. 20–25. https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-20-25 (фахове видання України категорії А, Web of Science). ISSN: 2412-9348	6 стор	Babii O. M.; Prolom N. V.; Shevchenko B. F.; Poliak N. V.; Pakholka O. V.
2	Peristalsis and regulation of gastrointestinal motility: From mechanisms to pathophysiology	Стаття	Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2025. 16(2). e25065. https://doi.org/10.15421/0225065 (фахове видання України категорії А, Scopus Q4, Web of Science). ISSN: 2520-2588	10 стор	Severynovska O. V.; Halinskyi O. O.
3	Біохімічний склад рефлюкату в слині та шлунковому соку у хворих з неспроможністю фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми в умовах воєнного стану	Стаття	Гастроентерологія. 2025. 59(1). С. 1–7. https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.655 (фахове видання України з медичних наук, категорія А, Scopus Q4). ISSN: 2518-7880	7 стор	Бабій О. М.; Пролом Н. В.; Галінський О. О.
4	Impaired esophagogastric motor function as a predictor for development of hiatal hernia in military personnel	Стаття	Gastroenterology. 2025. 59(2). P. 85–89. https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.671 (фахове видання України з медичних наук, категорія А, Scopus Q4). ISSN: 2518-7880	5 стор	Babii O. M.; Shevchenko B. F.; Prolom N. V.; Halinskyi O. O.
5	Features of esophageal motility and the esophagogastric junction in achalasia and hiatal hernia: A comparative study	Стаття	Studia Biologica. 2026. 20(2). P. 111–124. https://doi.org/10.30970/sbi.2002.882	14 стор	Severynovska O. V.; Halinskyi O. O.

			(фахове видання України категорії А, Scopus Q4). ISSN: 2311-0783		
6	Biochemical composition of gastric contents in the discoordination of motor activity of the proximal gastrointestinal tract	Стаття	Fiziologichnyi Zhurnal. 2026. 72(3). P. 50–58. https://doi.org/10.15407/fz72.03.050 (фахове видання України категорії А, Scopus Q4). ISSN: 2522-9036	9 стор	Klenina I. A.; Halinskyi O. O.
7	Salivary bile acids as potential noninvasive molecular indicators of duodenogastroesophageal reflux exposure	Стаття	Biotechnologia Acta. 2026. 19(2). P. 25–32. https://doi.org/10.15407/biot19.02.025 (фахове видання України категорії Б).	8 стор	Severynovska O. V.
8	Зміни складу шлункового соку при ахалазії кардії і грижі стравохідного отвору діафрагми	Стаття	Медична та клінічна хімія. 2026. № 1. С. 5–11. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2026.i1.15932 (фахове видання України категорії Б).	7 стор	Северинівська О. В.
9	Тонус верхніх відділів травного тракту і біомаркери слини й шлункового соку при грижі стравохідного отвору діафрагми: крос-секційне порівняння військової та цивільної когорт	Стаття	Сучасна гастроентерологія. 2026. 143(1). С. 44–51. https://doi.org/10.30978/MG-2026-1-44 (фахове видання України з медичних наук, категорія А, Scopus Q4). ISSN: 2521-649X	8 стор	Галінський О. О.
10	The factors of aggression and protection of the mucous membrane of the stomach in patients with hiatal hernia	Тези	In Abstracts of the XIV Ukrainian Gastroenterology Week. Gastroenterology. 2022. 56(3). P. 190. https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508	1 стор	Prolom N. V.; Halinskyi O. O.
11	The tone of anatomical narrowings of the esophagogastrroduodenal zone in patients with hiatal hernia	Тези	In Abstracts of the XIV Ukrainian Gastroenterology Week. Gastroenterology. 2022. 56(3). P. 190–191. https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508	2 стор	Halinskyi O. O.; Prolom N. V.
12	Biochemical indicators of gastric juice in patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis	Тези	In Abstracts of the XIV Ukrainian Gastroenterology Week. Gastroenterology. 2022. 56(3). P. 191–192. https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508	2 стор	Prolom N. V.; Halinskyi O. O.

13	Тонус анатомічних звужень езофагогастроуденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми	Тези	Тези Х наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України. Гастроентерологія. 2022. 56(2). С. 128–129. https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497	2 стор	Пролом Н. В.; Галінський О. О.; Бабій О. М.; Шевченко Б. Ф.
14	Біохімічні показники шлункового соку у пацієнтів зі стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу	Тези	Тези Х наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України. Гастроентерологія. 2022. 56(2). С. 135–136. https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497	2 стор	Шевченко Б. Ф.; Пролом Н. В.; Бабій О. М.; Галінський О. О.; Кленіна І. А.
15	Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми	Тези	Тези Х наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України. Гастроентерологія. 2022. 56(2). С. 135. https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.497	1 стор	Шевченко Б. Ф.; Пролом Н. В.; Бабій О. М.; Галінський О. О.
16	Стан секреції та тонус сфінктерів шлунка у пацієнтів з ахалазією кардії	Тези	Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології / за ред. Г. О. Ушакової. Дніпро: Ліра, 2022. С. 133–135. URL: https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/uploads/2022/10/Abstract-book-Dnipro-2022.pdf	3 стор	Пролом Н. В.; Галінський О. О.; Севериновська О. В.
17	Вплив гриж стравохідного отвору діафрагми на співвідношення тону анатомічних звужень езофагогастроуденальної зони	Тези	Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології / за ред. Г. О. Ушакової. Дніпро: Ліра, 2022. С. 135–137. URL: https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/uploads/2022/10/Abstract-book-Dnipro-2022.pdf	3 стор	Галінський О. О.; Пролом Н. В.; Севериновська О. В.
18	Biochemical indicators of gastric juice in hiatal hernia	Тези	In Abstracts of the XI Scientific Session of the Institute of Gastroenterology	1 стор	Halinskyi O. O.; Prolom N. V.

			of the NAMS of Ukraine. Gastroenterology. Latest technologies in theoretical and clinical gastroenterology. 2023. 57(2). P. 90. URL: https://www.researchgate.net/publication/405372672_Biochemical_indicators_of_gastric_juice_in_hiatal_hernia		
19	Співвідношення тонуусу анатомічних звужень шлунка в пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії	Тези	Тези XI наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України. Гастроентерологія. 2023. 57(2). С. 95–96. URL: https://www.researchgate.net/publication/405388657_Spivvidnosenna_tonusu_anatomichnih_zvuzen_slunka_v_pacientiv_iz_grizami_stravohidnogo_otvoru_diafragmi_ta_ahalazieiu_kardii	2 стор	Галінський О. О.; Пролом Н. В.
20	Biochemical indicators of gastric juice in incompetence of the physiological gastric cardia	Тези	In Abstracts of the Conference of Young Scientists “Actual Problems of Biochemistry and Biotechnology – 2024”. Biotechnologia Acta. 2024. 17(2). P. 44–45. https://doi.org/10.15407/biotech17.02.044	2 стор	Severynovska O. V.
21	Biochemical parameters of gastric juice in esophageal achalasia	Тези	In Abstracts of the XII Scientific Session of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine. Gastroenterology. 2024. 58(2). P. 171. https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612	1 стор	Halinskyi O. O.; Prolom N. V.; Babii O. M.
22	Manometric assessment of the esophagogastrroduodenal zone in esophageal achalasia	Тези	In Abstracts of the XII Scientific Session of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine. Gastroenterology. 2024. 58(2). P. 171–172. https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612	2 стор	Halinskyi O. O.; Prolom N. V.; Babii O. M.
23	Біохімічні особливості	Тези	Тези Міжнародної конференції з нейронаук і	2 стор	Галінський О. О.;

	шлункового соку та слини у пацієнтів з ахалазією стравоходу: порушення моторно-секреторної функції травного тракту у військових і невійськових групах		наукових читань. Фізіологічний журнал. 2024. 70(5S). С. 16–17. https://doi.org/10.15407/fz70.05S.001		Пролом Н. В.
24	Оцінка біохімічних показників шлункового соку при непрохідності фізіологічної кардії	Тези	Матеріали конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». CopyArt, 2024. С. 56–57. URL: https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20893/1/%D1%8154-55.pdf	2 стор	Бабій О. М.; Галінський О. О.; Шевченко Б. Ф.; Пролом Н. В.; Севериновська О. В.
25	Манометрична оцінка моторно-кінетичної функції езофагогастроуденальної зони при непрохідності фізіологічної кардії	Тези	Матеріали конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». CopyArt, 2024. С. 58–60. URL: https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20893/1/%D1%8154-55.pdf	3 стор	Галінський О. О.; Бабій О. М.; Шевченко Б. Ф.; Пролом Н. В.
26	Metabolic characteristics of gastric contents under conditions of neuromuscular dysfunction of the esophagogastric junction	Тези	In Abstracts of the Conference of Young Scientists “Actual Problems of Biochemistry and Biotechnology – 2025”. Biotechnologia Acta. 2025. 18(2). P. 35–37. https://doi.org/10.15407/biot18.02.035	3 стор	Severynovska O. V.; Halinskyi O. O.

Здобувач



Анастасія ГАЛІНСЬКА

Список завіряю:

Завідуюча кафедрою біохімії та фізіології



Олена СЕВЕРИНОВСЬКА

Вчений секретар

Тетяна ХОДАНЕН