



Современные представления о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Фефелова Е.В.¹, Жилина А.А.¹, Цвингер С.М.¹, Бусалаева Е.И.², Лазебник Л.Б.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, (ул. Горького 39а, г. Чита, 672000, Россия)

² ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. М. Сеспеля, 27, г. Чебоксары, 428018, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)

Для цитирования: Фефелова Е.В., Жилина А.А., Цвингер С.М., Бусалаева Е.И., Лазебник Л.Б. Современные представления о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(9): 123–132 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-241-9-123-132

✉ Для переписки:

Фефелова

Елена Викторовна

fefelova.elena@mail.ru

Фефелова Елена Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии

Жилина Альбина Александровна, д.м.н., доцент, проректор по учебной и воспитательной работе

Цвингер Светлана Матвеевна, д.м.н., доцент, декан лечебного факультета

Бусалаева Елена Исааковна, к.м.н., доцент; доцент кафедры терапии и семейной медицины; доцент кафедры госпитальной терапии

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, лечебного факультета

Резюме

В основе развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лежит нарушение моторики гастроэзофагеальной зоны и появление воспалительных изменений в слизистой оболочке дистального отдела пищевода.

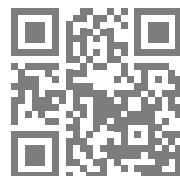
Целью нашего обзора явилось предоставление обсуждения механизмов, приводящих к ее развитию.

Проведен литературный поиск публикаций в базах данных eLibrary.Ru, PubMed. Рассматривались и рецензировались статьи, и опубликованные после 2000 года. После применения критериев отбора в окончательный список литературы было включено 80 статей.

Считалось, что рефлюкс-эзофагит начинается, когда рефлюксная кислота и пепсин повреждают эпителий пищевода, повышая его проницаемость, что позволяет соляной кислоте и пепсину проникать вглубь эпителиального покрова и атаковать интактные клетки.

Показано, что механизмы повреждения эпителия пищевода, вызванные кислотным и желчным рефлюксом разные. Так, кислотный рефлюкс вызывает повреждение тканей путем денатурации белков, разрушения их протеазами, активации циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), с-тус и митоген-активируемой протеинкиназы, ограничивает скорость синтеза простагландинов. Воздействие желчных кислот обуславливает цитотоксические механизмы, активацию протоонкогена и с-тус, способствующих эпигеномному механизму канцерогенеза.

EDN: YKHNYO



Изменение микробиома пищевода индуцирует активацию врожденного и адаптивного звена иммунной системы, а также сенсорной нервной системы. Иммунокомпетентные клетки экспрессируют рецепторы для многочисленных трансмисмиттеров, высвобождаемых из сенсорных и вегетативных нервов, что позволяет нервной системе напрямую регулировать функциональную активность иммунной системы. Клетки иммунной системы также могут вырабатывать нейротрансмисмиттеры и регулировать в свою очередь работу нервной системы, в том числе и клеток пейсмейкеров, приводя к развитию рефлюкса, воздействию на слизистую пищевода или соляной кислоты с пепсином, или желчных кислот, вызывающих воспаление и замыкающих порочный круг.

Ключевые слова: патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, соляная кислота, желчные кислоты, цитокины, микробиом, иммунная система, сенсорная нервная система

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current Concepts of the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease (Literature Review)

E.V. Fefelova¹, A.A. Zhilina¹, S.M. Tsvinger¹, E.I. Busalaeva², L.B. Lazebnik³

¹ Chita State Medical Academy, (39a, Gorky Str., Chita, 672000, Russia)

² Institute for Advanced Medical Studies, Chuvash State University n.b. I.N. Ulyanov, (27, M. Sespelya Str., Cheboksary, 428018, Russia)

³ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

For citation: Fefelova E.V., Zhilina A.A., Tsvinger S.M., Busalaeva E.I., Lazebnik L.B. Current Concepts of the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease (Literature Review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(9): 123–132. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-241-9-123-132

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Fefelova
fefelova.elena@mail.ru

Elena V. Fefelova, MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology; ORCID: 0000–0002–0724–0352, Researcher ID 520408, Scopus Author ID: 56612390300

Alblna A. Zhilina, MD, PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Academic and Educational Work; ORCID: 0000–0002–4405–2975, Researcher ID 665446

Svetlana M. Tsvinger, MD, PhD, Associate Professor, Dean of the Faculty of Medicine; ORCID: 0000–0003–2082–9839, Researcher ID: 573205, Scopus Author ID: 57194773369

Elena I. Busalaeva, MD, PhD, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine; Associate Professor of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0001–7313–0365, Researcher ID 860185, Scopus Author ID: 56657473200

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, professor, professor of the Department of Outpatient Therapy; ORCID: 0000–0001–8736–5851

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by impaired motility at the gastroesophageal junction and the development of inflammatory changes in the mucosa of the distal esophagus. The aim of this review is to discuss the mechanisms contributing to the development of GERD.

A literature search was conducted using the eLibrary.Ru and PubMed databases, focusing on articles published after 2000. Following the application of selection criteria, a total of 80 articles were included in the final literature review.

Current understanding suggests that reflux esophagitis begins with damage to the esophageal epithelium caused by the reflux of acid and pepsin, leading to increased epithelial permeability. This allows hydrochloric acid and pepsin to penetrate deeper into the epithelial layer, attacking intact cells.

Research indicates that the mechanisms of epithelial damage in the esophagus induced by acidic and bile reflux differ. Acid reflux causes tissue damage through protein denaturation, degradation by proteases, activation of cyclooxygenase-2 (COX-2), c-myc, and mitogen-activated protein kinase pathways, while simultaneously limiting prostaglandin synthesis. In contrast, bile acids induce cytotoxic mechanisms, activating oncogenes and c-myc, which contribute to epigenetic carcinogenic processes.

Alterations in the esophageal microbiome trigger the activation of both innate and adaptive immune systems, as well as the sensory nervous system. Immune competent cells express receptors for numerous mediators released by sensory and autonomic nerves, enabling the nervous system to directly regulate the functional activity of the immune system.

Conversely, immune cells can produce neuroactive substances and modulate nervous system functions, including pacemaker cells, leading to the development of reflux and exposing the esophageal mucosa to hydrochloric acid and pepsin or bile acids, resulting in inflammation and creating a vicious cycle.

Keywords: pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, hydrochloric acid, bile acids, cytokines, microbiome, immune system, sensory nervous system

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется развитием воспалительного процесса преимущественно в дистальной части пищевода, возможным формированием структур полости рта, глотки и дыхательных путей вызванным хроническим забросом (рефлюксом) содержимого желудка и/или 12-ти перстной кишки в пищевод [1]. Рефлюкс проявляется ощущением изжоги, отрыжки и/или загрудинных болей, либо внепищеводными симптомами (кашель, ларингит, рефлюкс-ассоциированная бронхиальная астма, эрозия эмали зубов, фарингит, синусит, средний отит, идиопатический легочный фиброз) [2].

Осложнения рефлюкс-эзофагита включают изъязвление пищевода, образование стриктур и развитие пищевода Барретта, состояния, которое предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода [3].

В основе развития ГЭРБ лежит нарушение моторики гастроэзофагеальной зоны и появление воспалительных изменений в слизистой оболочке дистального отдела пищевода. Генерация ритмов перистальтических и тонических сокращений осуществляется пейсмекерами – специализированными клеточными образованиями, способными к ритмическому самовозбуждению [4] и являющимися фундаментальными регуляторами как эмбрионального, так и постэмбрионального развития органов желудочно-кишечного тракта. Структурно-функциональные изменения пейсмекерных клеток (клетки Кахаля) и нарушения их межклеточных коопераций лежат в основе нарушений моторики всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как они обеспечивают активность водителя ритма для гладких мышц ЖКТ и преобразование входных сигналов от мотонейронов и рецепторов растяжения [5]. Результатом их измененной активности может быть снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), транзитная и чрезмерная релаксация нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС), замедление клиренса пищевода [6].

Снижение давления в НПС является важным компонентом антирефлюксного барьера [7, 8]. Рефлюкс возникает при аномально низком давлении в НПС в покое, что способствует увеличению

градиента давления между пищеводом и желудком [9]. Установлено, что у лиц с ожирением [10], беременных, после тиреоидэктомии наблюдается более высокий градиент давления между пищеводом и желудком [11].

Исследования последних лет показали, что ТРНПС является основной причиной гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [12] и относится к временному спонтанному расслаблению НПС без глотания [13], что способствует ослаблению антирефлюксного барьера и индуцирует развитие ГЭРБ [7].

Залогом своевременного устранения рефлюкса является скоординированная и эффективная перистальтика пищевода, позволяющая осуществить полноценный болюсный транспорт. Движения пищевода принято делить на перистальтические и неперистальтические. За счет перистальтических сокращений происходит эффективное удаление рефлюксата, в то время как, неперистальтические – снижают способность удаления рефлюкса, тем самым удлиняя контакт слизистой оболочки с агрессивным содержимым желудка. У пациентов с ГЭРБ имеется моторная дисфункция пищевода, прохождение пищевого комка по пищеводу задерживается, что приводит к патологическим характеристикам, таким как паттерны патологической передачи [14].

Показано, что кислый рефлюкс изменяет моторику пищевода, вызывая снижение давления в НПС, уменьшение длины НПС и интеграла дистального сокращения [15]. При этом у пациентов с тяжелым эзофагитом наблюдается двигательная дисфункция в теле пищевода, приводящая к увеличению времени воздействия кислоты на пищевод и усугублению воспаления слизистой оболочки пищевода, тем самым замыкая порочный круг [16].

Однако, механизмы изменения активности мотонейронов и рецепторов растяжения, приводящих к изменению активности водителя ритма для гладких мышц пищеварительного тракта описаны недостаточно. Понимание же патофизиологии ГЭРБ необходимо для обоснования всех видов терапевтического воздействия, так как резистентные к терапии ингибиторами протонной помпы формы ГЭРБ, остаются значимой проблемой гастроэнтерологии.

Целью нашего обзора явилось предоставление обсуждения механизмов, приводящих к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материалы и методы исследования

Проведен литературный поиск публикаций в базе данных PubMed. Рассматривались и рецензировались статьи, написанные на английском языке

и опубликованные после 2000 года. Для дополнения результатов поиска был проведен ручной просмотр ссылок из полученной литературы. Более

старые источники включались, если они считались знаковыми статьями или отсутствовали новые публикации по этой теме. Для подготовки этого обзора также был проведен тщательный анализ

соответствующих руководств и авторитетных источников. После применения критериев отбора в окончательный список литературы было включено 80 статей.

Полученные результаты

Гастроэнтеролог Ашер Винкельштейн в 1935 году представил теорию развития ГЭРБ, сформированную при наблюдении за пациентами, имеющими изжогу и другие пищеводные симптомы, связанные с эндоскопическими и гистологическими признаками воспаления в дистальном отделе пищевода. Винкельштейн предположил, что у этих пациентов развивается пептический эзофагит, обусловленный повреждающим действием на слизистую оболочку свободной соляной кислоты и пепсина [17]. Считалось, что рефлюкс-эзофагит начинается, когда рефлюксная кислота и пепсин повреждают эпителий пищевода, повышается его проницаемость, что позволяет соляной кислоте и пепсину проникать вглубь эпителиального покрова и атаковать интактные клетки. Этот процесс сопровождался инфильтрацией нейтрофилов и эозинофилов, пролиферацией базальных клеток пищевода [18]. Эти же данные подтвердили в 2008 году Tobey N.A. и соавторы. При введении в просвет пищевода кролика HCl (100 ммоль/л), pH 1,1 было получено увеличение проницаемости и отек слизистой, однако изменения морфологии или диаметра клеток не было обнаружено [19]. Эксперименты на животных показали, что изменения проницаемости эпителия при ГЭРБ могут быть связаны не только с рефлюксом. Причиной этого может быть острый стресс [20]. Так, показано, что у пациентов с ГЭРБ наблюдается более тяжелое течение заболевания при повышенном стрессе [21].

В 2008 году Souza R.F. и соавторы, обратили внимание на то, что повреждения как соляной кислотой, так и протеазами развиваются быстро, тогда как эзофагит может появиться только через несколько недель после индукции рефлюкса в моделях на животных. Поэтому, ими была создана модель гастроэзофагита путем создания хирургической эзофагодуденостомии у животных и были проведены эксперименты *in vitro* на предмет секреции биологически активных веществ эпителиальными клетками пищевода при введении в культуральную среду подкисленных солей желчных кислот [22]. Было получено, что рефлюкс-эзофагит начинался с лимфоцитарной инфильтрации (преимущественно Т-лимфоцитами) подслизистого слоя пищевода, которая в дальнейшем распространялась до поверхности эпителия. Параллельно развивалась базальноклеточная и папиллярная гиперплазия.

Воздействие подкисленных солей желчных кислот на эпителиальные клетки пищевода значительно увеличивало секрецию интерлейкина-8 и интерлейкина-1 бета и хемотаксических факторов для Т-лимфоцитов и нейтрофилов. На основании этого, авторы предложили альтернативную концепцию развития рефлюкс-эзофагита, при которой рефлюксный желудочный сок не повреждает пищевод напрямую, а стимулирует эпителиальные клетки

пищевода к секреции хемокинов, опосредующих вторичное повреждение ткани пищевода.

В поддержку этой модели рефлюкс-эзофагита, в ряде клинических исследований была обнаружена связь между провоспалительными цитокинами и воспалением слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ [23, 24].

В патогенезе любого воспалительного процесса присутствуют различные нарушения микроциркуляции, необходимые для ограничения очага повреждения и сопровождающиеся снижением доставки кислорода. Это приводит к ингибированию гидроксилаз (пролингидроксилаза/ аспаргингидроксилаза) и последующей стабилизации и трансактивации вызванного гипоксией фактора транскрипции (HIF). HIF по-разному влияет на прогрессирование воспаления в зависимости от того, в каком типе клеток он экспрессируется. Так, например, экспрессия HIF-1 α в воспалительных клетках миелоидного происхождения способствует выживанию макрофагов и моноцитов в гипоксической среде воспаленного очага путем переключения на гликолитическую метаболическую стратегию. Поэтому его можно считать провоспалительным [25]. Однако, экспрессия HIF-1 α в эпителиальных клетках кишечника способствует усилению функции кишечного эпителиального барьера во время воспаления. Эпителиальный барьер кишечника препятствует неспецифическому перемещению просветного антигенного материала в субэпителиальную пластинку собственной пластинки и, таким образом, в этом контексте HIF-путь может рассматриваться как противовоспалительный [26].

Кроме HIF в патогенезе гипоксического воспаления большую роль играет ядерный фактор-каппаВ (NF- κ B), являющийся регулятором воспалительной и антиапоптотической экспрессии генов, а также синтеза цитокинов, молекул адгезии и провоспалительных ферментов [27].

Механизмы повреждения эпителия пищевода, вызванные кислотным и желчным рефлюксом разные. Кислотный рефлюкс с одной стороны может вызвать повреждение тканей за счет денатурации белков, или разрушения их протеазами, с другой стороны, вызывая активацию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), с-тмс и митоген-активируемой протеинкиназы, ограничивает скорость синтеза простагландинов, играющих большую роль в патогенезе воспаления [25]. Данный рефлюкс способствует экспрессии IL-8, IL-1 β , IL-18, фактора активации тромбоцитов и интерферона- γ , TNF α , а также TLR4, CD68 и β -2 [28]. Это в свою очередь приводит к рекрутированию иммунных клеток в слизистую оболочку пищевода, что сопровождается не только защитой эпителия, но и ко вторичной альтерации, сопровождающейся повышенной продукцией активных форм кислорода и дальнейшем

повреждении клеток. Кроме этого, показано, что кислая среда вызывает пролиферативные и анти-апоптотические эффекты в клетках пищевода [29].

Воздействие желчных кислот на слизистую оболочку пищевода связано как с цитотоксическими механизмами, так и с активацией протоонкогена и с-тус, которые способствуют эпигеномному механизму канцерогенеза [30, 31]. Желчные кислоты, как молекулы детергента, способны растворять клеточные мембраны, однако их способность проникать через клеточные мембраны зависит от их нейтрализации и, следовательно, от липофильности. При воздействии кислого pH желчные кислоты становятся неионизированными, проникают в клетки и вызывают повреждение и воспаление слизистой оболочки [32]. Конъюгация желчных кислот с соляной кислотой увеличивает жизнеспособность кислой гидролазы, разрушающей лизосомальные мембраны, что приводит к обратной диффузии ионов водорода [32]. Желчные кислоты также запускают высвобождение медиаторов воспаления: ИЛ-6, ИЛ-8, ЦОГ-2 и фактора некроза опухоли- α наряду с рекрутированием воспалительных клеток [32]. Получены доказательства того, что желчные кислоты, присутствующие в кислой среде, могут индуцировать высвобождение АФК, что, в свою очередь, вызывает окислительный стресс, повреждает ДНК и увеличивает риск развития клеточной метаплазии [30].

Среди иммунных клеток, участвующих в патогенезе ГЭРБ и способных высвобождать вышеупомянутые цитокины, есть тучные клетки, эозинофилы, дендритные клетки и Т/В-лимфоциты [33].

У пациентов с ГЭРБ в подслизистом слое пищевода имеется значительно большее количество тучных клеток по сравнению со здоровыми добровольцами, причем в большей степени дегранулированных [34]. Предполагается, что дегрануляции тучных клеток способствует повышенная активация блуждающего нерва в ответ на рефлюкс [35]. Дегранулирующие тучные клетки высвобождают гистамин и простагландины, включая простагландин D2 (PGD2), активируя тем самым рецептор H1 и рецептор простагландина D2 (DP1) на сенсорных афферентных нервных волокнах и опосредуя развитие изжоги [36].

В ответ на дегрануляцию тканевых базофилов в собственной пластинке пищевода увеличивается популяция эозинофилов, которые с одной стороны, инактивируют эффекты гистамина, гепарина, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов [37], а с другой – они, продуцируя факторы (TGF- β [38], MMP-9 [39], IL-4 [40], IL-13 [40], катионные белки [37] и др.), модулируют иммунные реакции, влияют на течение воспаления, участвуют в ремоделировании ткани [41].

При этом, главный основной белок эозинофилов, активные формы кислорода, протеазы способны вызывать развитие вторичной альтерации, IL-9 – рекрутировать и активировать тучные клетки [42], IL-13 – индуцировать фиброз [40]. Клинически это проявляется развитием дисфагии [43].

Ахсен Устаоглу с соавторами показал, что у пациентов с ГЭРБ наблюдается меньшее число дендритных клеток (DCs) по сравнению со здоровыми людьми [36]. Показано, что в норме, DCs пищевода индуцируют толерогенное состояние,

за счет высокой экспрессии ими поверхностных молекул, ингибирующих Т-лимфоциты (например, B7-H) [44]. Снижение количества DCs в тканях пищевода может свидетельствовать о срыве механизмов толерантности и активации аутоиммунного компонента воспаления.

В не воспалительных условиях в эпителии пищевода присутствует лишь небольшое количество Т-лимфоцитов, состоящих в основном из CD8 + Т-клеток, [45] (рис. 1).

Во время воспаления количество Т-лимфоцитов увеличивается и может образовывать плотные скопления CD4 + и CD8 + Т-клеток, напоминающие изолированные лимфоидные фолликулы в супра-базальных отделах пищевода [33]. Также в подслизистом слое пищевода описаны врожденные лимфоидные клетки (ILC). Доэрти и др. сообщили о присутствии ILC2 в пищеводе человека, количество которых увеличивалось при эозинофильном эзофагите и коррелировало со степенью эозинофилии слизистой оболочки [46, 47].

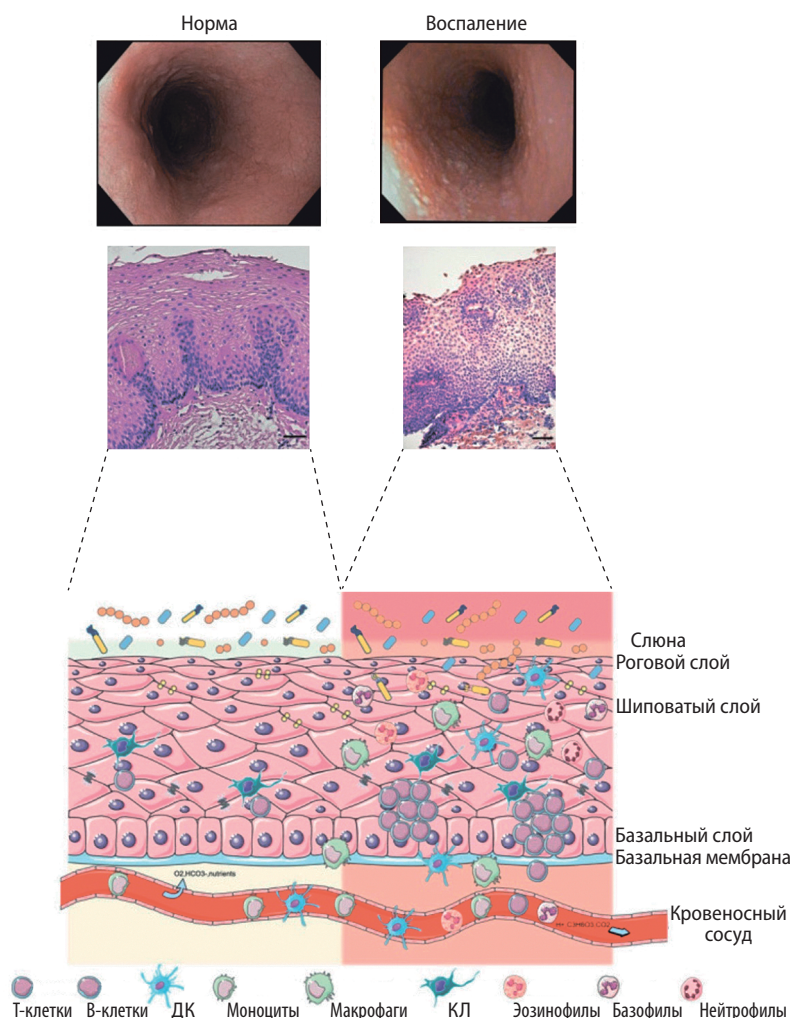
Таким образом, в защите слизистой пищевода принимают участие клетки и врожденного, и адаптивного звена иммунной системы.

Показано, что для функционирования организма в целом, и для работы иммунной системы – в частности, необходимы микроорганизмы. Так, показано, что микробиом необходим для правильного функционирования ЖКТ [48], иммунной системы, защиты от патогенов [49], обмена веществ и регуляции энергии [50, 51]. Примерно 10% всех метаболитов в периферической крови образованы микрофлорой организма [52]. Микробиота желудочно-кишечного тракта обеспечивает примерно 10% ежедневно потребляемых калорий за счет ферментации [53]. Биоценоз пищевода защищает от развития инфекционного эзофагита, например – кандидозного эзофагита вызванного *Candida albicans* [54]. Предполагалось, что бактериального сообщества пищевода не существует и отражает только транзиторную бактериальную смесь проглоченных оральных и рефлюксных желудочных комменсалов [55].

Тем не менее, недавние исследования выявили независимый резидентный микробиом в пищеводе [56]. Так, показано наличие нескольких типов микроорганизмов, обнаруженных как в полости рта и легких, так и пищеводе (например, *Firmicutes*, *Fusobacteria*). Однако, зафиксированное отсутствие нескольких штаммов микробного сообщества полости рта на слизистой пищевода, указывает на то, что не все бактерии, присутствующие в полости рта, могут колонизировать и выживать в пищеводе [57]. Более того, слизистая оболочка пищевода населена уникальной микробиотой, поскольку некоторые представители *Firmicutes*, в том числе *Clostridium*, *Eubacterium*, *Megasphaera*, *Mogibacterium* и *Moryella*, заселяют только пищевод [58]. У здоровых людей в пищеводе присутствует резидентная микрофлора, представленная в основном грамположительными бактериями. Среди них наиболее распространены *Firmicutes* (*Streptococcus*), затем *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [59]. Первоначальное изменение состава микрофлоры и клинической картины ГЭРБ в 2009 г. связал Линн Ян с соавторами [60]. В своей работе авторы показали, что у лиц,

Рисунок 1.

Состав клеток иммунной системы пищевода в норме и при ГЭРБ. В невоспаленном пищеводе присутствует небольшое количество иммунных клеток, таких как ЛС и Т-лимфоцитов. При ГЭРБ наблюдается инфильтрация слизистой оболочки DCs, моноцитами, макрофагами, эозинофилами, базофилами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами (Каумак, Т., Hruz, P. and Niess, J.H. (2022)).



страдающих рефлюкс-эзофагитом преобладают грамотрицательные анаэробы/микроаэрофилы (отношение шансов 15,4). Это объясняется тем, что мембрана грамотрицательных микроорганизмов устойчива как к кислой pH, так и воздействию желчных солей, протеаз и др. [61, 62]. Дальнейшие исследования подтвердили, что наиболее распространены при рефлюкс-эзофагите *Proteobacteria* (43%), за ним следуют *Firmicutes* (33%), *Fusobacteria* (10%), *Bacteroidetes* (10%), *Saccharibacteria* (2%) и *Actinomyces* (2%). Выявлено 11 родов ($\geq 3\%$), в основном включая *Streptococcus* (20%), *Pasteurella* (10%), *Haemophilus* (9%), *Fusobacterium* (9%), *Klebsiella* (9%), *Prevotella* (5%), *Neisseria* (4%), *Veillonella* (3%), *Bacillus* (3%) и хеликобактер (3%) [63].

Однако не все исследования демонстрируют существенные отличия микрофлоры больных эзофагитом по сравнению с больными с нормальным пищеводом. Так, Yu Y и др. (2019) сравнили микрофлору пищевода 17 здоровых лиц и 32 больных рефлюкс-эзофагитом и не обнаружили существенных различий между этими двумя группами [64].

Липополисахарид (ЛПС), присутствующий в стенке грамотрицательных бактерий и являющейся мощным патогенассоциированным молекулярным паттерном (РАМР) активирует

Toll-подобные рецепторы (TLR), способствуя тем самым, секреции провоспалительных цитокинов IL-8, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ и хемокинов [65].

TNF- α инициирует работу индуцибельной NO-синтазы 1 (NOS1) эндотелиоцитов и макрофагов, что приводит не только к вазодилатации, но и к ослаблению нижнего пищеводного сфинктера [66]. Кроме того, ЛПС может задерживать опорожнение желудка, индуцируя экспрессию ЦОГ-2 [67], что сопровождается повышением давления в желудке и усугублению гастроэзофагеального рефлюкса.

Кроме дисбиоза пищевода, показано, что на функциональную активность пищевода влияет микробиом толстого кишечника [68]. Так, при расщеплении ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов образуется большое количество газов, некоторые из которых способствуют развитию рефлюкса [69].

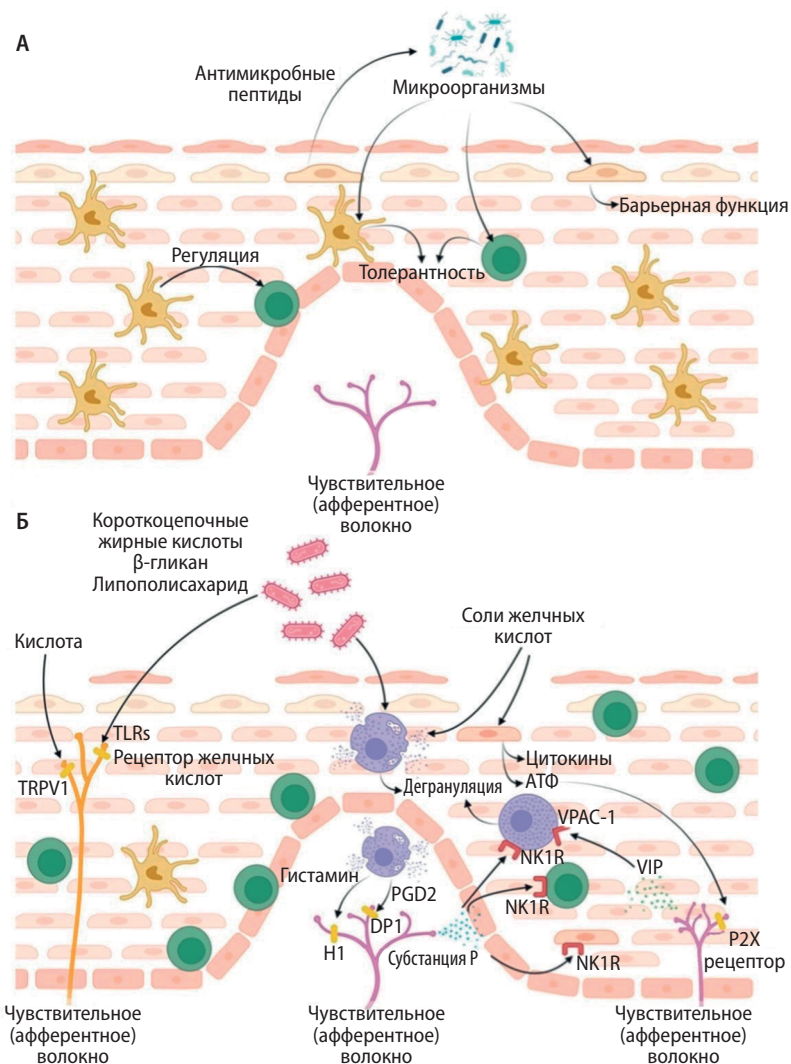
В некоторых исследованиях показано, что существует реципрокная причинно-следственная связь между заболеванием пищевода и изменениями его микрофлоры, при которой микроокружение слизистой оболочки может быть ремоделировано патогенной микрофлорой, а изменения в микроокружении слизистой оболочки могут способствовать дальнейшему изменению микрофлоры [70, 71, 72].

Рисунок 2.

Потенциальные нейроиммунные взаимодействия в пищеводе пациентов с ГЭРБ (Leech T, Peiris M. (2024)).

а – В здоровом пищеводе микроорганизмы, эпителиальные и иммунные клетки слизистой оболочки действуют симбиотически, формируя ее резистентность и барьерную функцию.

б – В пищеводе с ГЭРБ дисбактериоз приводит к активации иммунной системы, сенсорных афферентных волокон и формированию рефлюкса. Воздействие соляной кислоты или желчных кислот вызывает повреждение слизистой пищевода, развитию воспаления, что приводит к активации TRPV1 сенсорных нервов CGRP⁺. Дегранулирующие тучные клетки выделяют гистамин и простагландины, включая простагландин D2, активируют рецепторы H1 и рецепторы простагландина D2 на сенсорных афферентных нервных волокнах соответственно. Вещество P, высвобождаемое из афферентных волокон в ответ на нейронную активацию, может связывать NK1R на тучных клетках, Т-лимфоцитах и эпителиальных клетках, способствуя экспрессии воспалительных генов, замыкая порочный круг [75].



Однако на основании современных данных невозможно определить, играет ли грамотрицательная микрофлора патогенную роль при ГЭРБ или пищеводе Барретта, или кислотный и желчный рефлюкс изменяют состав микроорганизмов пищевода за счет негативного воздействия на кислото-щелочи чувствительных бактерий пищевода.

Дисбактериоз сопровождается активацией иммунной системы и развитием воспаления, что сопровождается активацией сенсорных афферентных нервных волокон [73] и локальному высвобождению нейропептидов, таких как вещество P (SP) и кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) из афферентных окончаний, которые действуя на эпителиоциты, эндотелиоциты и лейкоциты, в свою очередь, вызывают быструю воспалительную реакцию [74, 75]. Связывание SP с рецептором нейрокина 1 на эндотелиальных клетках приводит к повышенной экспрессии эндотелиоцитами молекул адгезии, что способствует экстравазации плазмы и лейкоцитов [76].

CGRP, обладая выраженным вазодилаторным эффектом [77], способствует инфильтрации лейкоцитов и развитию отека в месте повреждения [78]. С другой стороны, CGRP путем подавления активации NF-κB обладает противовоспалительным

эффектом. Показано, что CGRP оказывает регуляторное воздействие на антигенпрезентирующую способность клеток Лангерганса [79] (рис. 2).

Таким образом, подводя итог нашему исследованию, можно предложить следующую схему патогенеза ГЭРБ. Изменение микробиома пищевода индуцирует активацию врожденного и адаптивного звена иммунной системы, являющейся не только фактором защиты от инфекции, но и основным регулятором репарации поврежденных тканей после инфекции или травмы. Сенсорная нервная система также ощущает травму, дисбиоз и воспаление, что приводит к прямому болевому сигналу. Имунокомпетентные клетки экспрессируют рецепторы для многочисленных трансмисмиттеров, высвобождаемых из сенсорных и вегетативных нервов, что позволяет нервной системе напрямую регулировать функциональную активность иммунной системы. Клетки иммунной системы также могут вырабатывать нейротрансмисмиттеры и регулировать в свою очередь работу нервной системы, в том числе и клеток пейсмекеров, приводя к развитию рефлюкса [80], воздействию на слизистую пищевода или соляной кислоты с пепсином, или желчных кислот, вызывающих воспаление и замыкающих порочный круг.

Литература | References

- Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022 Apr;57(4):267–285. doi: 10.1007/s00535-022-01861-z.
- Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F. et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020 Aug 7;9(8):2559. doi: 10.3390/jcm9082559.
- Killcoyne S., Fitzgerald R.C. Evolution and progression of Barrett's oesophagus to oesophageal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2021 Nov;21(11):731–741. doi: 10.1038/s41568-021-00400-x.
- Bursian A.V. [Pacemakers of visceral systems]. *Advances in Physiological Sciences.* 2008; 39(4):3–13. (in Russ.)
Бурсиан А.В. Пейсмейкеры висцеральных систем. *Успехи физиологических наук.* 2008; 39(4):3–13.
- Engenov N.M. Interstitial cells of Cajal: calcium-mediated mechanisms of function regulation. *University Clinic.* 2021; 1 (38): 78–87. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).679. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).679.
Енгенов Н.М. Интерстициальные клетки Кахаля: кальций опосредованные механизмы регуляции функций. *Университетская клиника.* 2021; 1 (38): 78–87. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).679.
- Zheng Z., Shang Y., Wang N. et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci.* 2021 Oct 3;17(15):4154–4164. doi: 10.7150/ijbs.65066.
- Mittal R., Vaezi M.F. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1961–72. doi: 10.1056/NEJMra2000328.
- Pandolfino J.E. Esophageal Motility Disorders in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2023 Oct;19(10):600–602.
- Sharma P., Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Feb;1486(1):3–14. doi: 10.1111/nyas.14501.
- Saavedra J.M., Lefferts E.C., Song B.K., Lee D.C. The associations of daily steps and body mass index with incident gastroesophageal reflux disease in older adults. *Front Sports Act Living.* 2024 Apr 5;6:1384845. doi: 10.3389/fspor.2024.
- Yoon H.J., Kim H.R., Song C.M., Lee J.Y., Ahn Y.H., Tae K. Aggravation of Reflux Finding Score (RFS) after thyroidectomy. *PLoS One.* 2021 Jul 26;16(7): e0254235. doi: 10.1371/journal.pone.0254235.
- Fernandes Y.R. Unraveling the Dynamics of Esophageal Motility, Esophagitis Severity, and Age in GERD Patients: A Cross-Sectional Exploration. *Cureus.* 2024; 16(2): e53979. doi: 10.7759/cureus.53979.
- Wu J., Ma Y., Chen Y. GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 2022 Oct 20;13:1005404. doi: 10.3389/fphys.2022.1005404.
- Lei W.Y., Yi C.H., Liu T.T., Hung J.S., Wong M.W., Chen C.L. Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux disorders. *Tzu Chi Med J.* 2024;36(2):120–6. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_209_23.
- Wang Y., Yu T., Zhu F. et al. Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Is Likely to Be a Local Manifestation of Other Primary Diseases: Analysis of Single-Center 4-Year Follow-Up Data. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 10;13(14):2329. doi: 10.3390/diagnostics13142329.
- Dao H.V., Hoang L.B., Luu M.T. et al. High prevalence of esophagitis in patients with severe ineffective esophageal motility: need for a new diagnostic cutoff. *Ann Gastroenterol.* 2022 Sep-Oct;35(5):483–488. doi: 10.20524/aog.2022.0733.
- Winkelstein A. Peptic esophagitis (a new clinical entity). *JAMA.* 1935;185: 906–909.
- Orlando R.C. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008 May-Jun;42(5):584–8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31815d0628.
- Tobey N.A., Gambling T.M., Vanegas X.C., Carson J.L., Orlando R.C. Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus.* 2008;21(8):757–64. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00841.x.
- Farré R., De Vos R., Geboes K. et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1191–7. doi: 10.1136/gut.2006.113688.
- Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):277–288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
- Souza R.F., Huo X., Mittal V. et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* 2009 Nov;137(5):1776–84. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.055.
- Zavala-Solares M.R., Fonseca-Camarillo G., Valdovinos M. et al. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021 May 3;21(1):201. doi: 10.1186/s12876-021-01707-7.
- Morozov S., Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. *World J Clin Cases.* 2022 Sep 16;10(26):9254–9263. doi: 10.12998/wjcc.v10.i26.9254.
- Huo X., Agoston A.T., Dunbar K.B. et al. Hypoxia-inducible factor-2α plays a role in mediating oesophagitis in GORD. *Gut.* 2017 Sep;66(9):1542–1554. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312595.
- Sekine H., Takeda H., Takeda N. et al. PNPO-PLP axis senses prolonged hypoxia in macrophages by regulating lysosomal activity. *Nat Metab.* 2024 Jun;6(6):1108–1127. doi: 10.1038/s42255-024-01053-4.
- Cartwright I.M., Colgan S.P. The hypoxic tissue microenvironment as a driver of mucosal inflammatory resolution. *Front Immunol.* 2023 Jan 18;14:1124774. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124774.
- Morozov S., Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. *World J Clin Cases.* 2022 Sep 16;10(26):9254–9263. doi: 10.12998/wjcc.v10.i26.9254.
- Blaine-Sauer S., Samuels T.L., Yan K., Johnston N. The Protease Inhibitor Amprenavir Protects against Pepsin-Induced Esophageal Epithelial Barrier Disruption and Cancer-Associated Changes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 5;24(7):6765. doi: 10.3390/ijms24076765.
- Zhang T., Zhang B., Tian W. et al. Trends in gastroesophageal reflux disease research: A bibliometric and visual-

- ized study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 29;9:994534. doi: 10.3389/fmed.2022.994534.
31. Abe I., Suzuki K., Kimura Y. et al. Enhancement of DNA hypomethylation alterations by gastric and bile acids promotes chromosomal instability in Barrett's epithelial cell line. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1):20710. doi: 10.1038/s41598-022-25279-y.
 32. Sharma P., Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Feb;1486(1):3–14. doi: 10.1111/nyas.14501.
 33. Leech T., Peiris M. Mucosal neuroimmune mechanisms in gastro-oesophageal reflux disease (GORD) pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2024 Mar;59(3):165–178. doi: 10.1007/s00535-023-02065-9.
 34. Reed C.C., Genta R.M., Youngblood B.A., Wechsler J.B., Dellon E.S. Mast Cell and Eosinophil Counts in Gastric and Duodenal Biopsy Specimens From Patients With and Without Eosinophilic Gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2102–2111. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.013.
 35. Wong M.W., Hung J.S., Lei W.Y. et al. Esophageal secondary peristalsis following acid infusion and chemical clearance correlate with mucosal integrity and acid sensitivity in GERD patients. *Ther Adv Gastroenterol*. 2023 Jun 29;16:17562848231179329. doi: 10.1177/17562848231179329.
 36. Ustaoglu A., Daudali F.A., D'afflitto M. et al. Identification of novel immune cell signature in gastroesophageal reflux disease: altered mucosal mast cells and dendritic cell profile. *Front Immunol*. 2023 Nov 30;14:1282577. doi: 10.3389/fimmu.2023.1282577.
 37. Zand Irani M., Talley N.J., Ronkainen J. et al. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. *Hum Pathol*. 2021 Sep;115:112–122. doi: 10.1016/j.humpath.2021.06.004.
 38. Muir A.B., Ackerman S.J., Pan Z. et al. Esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis: Relationships to luminal captured biomarkers of inflammation and periostin. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Sep;150(3):649–656.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.022.
 39. Pehrsson M., de Rooij W.E., Bay-Jensen A.C., Karsdal M.A., Mortensen J.H., Bredenoord A.J. Extracellular matrix remodeling proteins as biomarkers for clinical assessment and treatment outcomes in eosinophilic esophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Oct 16;23(1):357. doi: 10.1186/s12876-023-02977-z.
 40. Massironi S., Mulinacci G., Gallo C., Elvevi A., Danese S., Invernizzi P., Vespa E. Mechanistic Insights into Eosinophilic Esophagitis: Therapies Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Cells*. 2023 Oct 18;12(20):2473. doi: 10.3390/cells12202473.
 41. Wang W.L., Kasamatsu J., Joshita S. et al. The aryl hydrocarbon receptor instructs the immunomodulatory profile of a subset of Clec4a4+ eosinophils unique to the small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Jun 7;119(23):e2204557119. doi: 10.1073/pnas.2204557119.
 42. Almas S., Fayad N., Srivastava O., Siddique M., Touret N., Lacy P. Cytokine trafficking of IL-9 and IL-13 through TfnRc+ vesicles in activated human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2021 Apr;109(4):753–762. doi: 10.1002/JLB.2MA0820-320RR.
 43. Yeh C.C., Shun C.T., Tseng L.W. et al. Combination of Symptom Profile, Endoscopic Findings, and Esophageal Mucosal Histopathology Helps to Differentiate Achalasia from Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 13;11(12):2347. doi: 10.3390/diagnostics11122347.
 44. Rojas C., Gálvez-Jirón F., De Solminihaç J. et al. Crosstalk between Body Microbiota and the Regulation of Immunity. *J Immunol Res*. 2022 May 19;2022:6274265. doi: 10.1155/2022/6274265.
 45. Kaymak T., Hruz P., Niess J.H. Immune system and microbiome in the esophagus: implications for understanding inflammatory diseases. *FEBS J*. 2022 Aug;289(16):4758–4772. doi: 10.1111/febs.16103.
 46. Ding J., Garber J.J., Uchida A. et al. An esophagus cell atlas reveals dynamic rewiring during active eosinophilic esophagitis and remission. *Nat Commun*. 2024 Apr 18;15(1):3344. doi: 10.1038/s41467-024-47647-0.
 47. Hill D.A., Muir A.B. The immune-epithelial interface in eosinophilic esophagitis: a conversation. *Front Allergy*. 2023 Oct 3;4:1270581. doi: 10.3389/falgy.2023.1270581.
 48. Zarei I., Koistinen V.M., Kokla M. et al. Tissue-wide metabolomics reveals wide impact of gut microbiota on mice metabolite composition. *Sci Rep*. 2022 Sep 2;12(1):15018. doi: 10.1038/s41598-022-19327-w.
 49. Li Z., Xiong W., Liang Z. et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2024 May 14;17(1):33. doi: 10.1186/s13045-024-01541-w.
 50. Lu J., Gong X., Zhang C., Yang T., Pei D. A multi-omics approach to investigate characteristics of gut microbiota and metabolites in hypertension and diabetic nephropathy SPF rat models. *Front Microbiol*. 2024 Apr 29;15:1356176. doi: 10.3389/fmicb.2024.1356176.
 51. Yong C.C., Sakurai T., Kaneko H. et al. Human gut-associated *Bifidobacterium* species salvage exogenous indole, a uremic toxin precursor, to synthesize indole-3-lactic acid via tryptophan. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2347728. doi: 10.1080/19490976.2024.2347728.
 52. Zhang Y., Chen R., Zhang D., Qi S., Liu Y. Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other? *Biomed Pharmacother*. 2023 Apr;160:114295. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114295.
 53. Su Z., Tian C., Wang G., Guo J., Yang X. Study of the Effect of Intestinal Microbes on Obesity: A Bibliometric Analysis. *Nutrients*. 2023 Jul 23;15(14):3255. doi: 10.3390/nut15143255.
 54. Sharma D.D., Girgis P., Gandhi D. et al. Contemporary Insights Into HIV Esophagitis: Pathogenesis, Therapeutic Strategies, and Prognostic Outcomes. *Cureus*. 2024 May 21;16(5):e60788. doi: 10.7759/cureus.60788.
 55. Okereke I.C., Miller A.L., Hamilton C.F. et al. Microbiota of the Oropharynx and Endoscope Compared to the Esophagus. *Sci Rep*. 2019 Jul 15;9(1):10201. doi: 10.1038/s41598-019-46747-y.
 56. Barchi A., Massimino L., Mandarino F.V. et al. Microbiota profiling in esophageal diseases: Novel insights into molecular staining and clinical outcomes. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023 Dec 27;23:626–637. doi: 10.1016/j.csbj.2023.12.026.
 57. Norder Grusell E., Dahlén G., Ruth M., Ny L., Quiding-Järbrink M., Bergquist H., Bove M. Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. *Dis Esophagus*. 2013 Jan;26(1):84–90. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01328.x.
 58. Nardone G., Compare D., Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;2(4):298–312. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30108-X.

59. Zou Q., Feng L., Cai X., Qian Y., Xu L. Esophageal microflora in esophageal diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 19;13:1145791. doi: 10.3389/fcimb.2023.1145791.
60. Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):588–97. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
61. Schwarz J., Schumacher K., Brameyer S., Jung K. Bacterial battle against acidity. *FEMS Microbiol Rev.* 2022 Nov 2;46(6): fuac037. doi: 10.1093/femsre/fuac037.
62. Kinch L.N., Cong Q., Jaishankar J., Orth K. Co-component signal transduction systems: Fast-evolving virulence regulation cassettes discovered in enteric bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Jun 14;119(24): e2203176119. doi: 10.1073/pnas.2203176119.
63. Wang K., Wang S., Chen Y. et al. Causal relationship between gut microbiota and risk of gastroesophageal reflux disease: a genetic correlation and bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024 Feb 21;15:1327503. doi: 10.3389/fimmu.2024.1327503.
64. Yu Y., Gao F., Chen X., Zheng S., Zhang J. Changes in the distal esophageal microbiota in Chinese patients with reflux esophagitis. *J Dig Dis.* 2019 Jan;20(1):18–24. doi: 10.1111/1751-2980.12692.
65. Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Feb;78(4):1233–1261. doi: 10.1007/s00018-020-03656-y.
66. Mascaretti F., Haider S., Amoroso C., Caprioli F., Ramai D., Ghidini M. Role of the Microbiome in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Cancers. *J Gastrointest Cancer.* 2024 Jun;55(2):662–678. doi: 10.1007/s12029-024-01021-x.
67. Calatayud S., García-Zaragoza E., Hernández C., Quintana E., Felipe V., Esplugues J.V., Barrachina M.D. Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002 Dec;283(6): G1360–7. doi: 10.1152/ajpgi.00168.2002.
68. Uno Y. GERD by colonic fermentation. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Mar;32(3): e13772. doi: 10.1111/nmo.13772.
69. Plaidum S., Patcharatrakul T., Promjampa W., Gonlachanvit S. The Effect of Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAP) Meals on Transient Lower Esophageal Relaxations (TLESR) in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Overlapping Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients.* 2022 Apr 22;14(9):1755. doi: 10.3390/nu14091755.
70. Zhang P., Xu J., Zhou Y. The relationship between gastric microbiome features and responses to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Front Microbiol.* 2024 Apr 17;15:1357261. doi: 10.3389/fmicb.2024.1357261.
71. Kong J., Yuan X., Wang J., Liu Y., Sun W., Gu B., Lan Z., Gao S. Frequencies of *Porphyromonas gingivalis* Detection in Oral-Digestive Tract Tumors. *Pathol Oncol Res.* 2021 Apr 1;27:628942. doi: 10.3389/pore.2021.628942.
72. Pires L., González-Paramás A.M., Heleno S.A., Calhela R.C. The Role of Gut Microbiota in the Etiopathogenesis of Multiple Chronic Diseases. *Antibiotics (Basel).* 2024 Apr 25;13(5):392. doi: 10.3390/antibiotics13050392.
73. Tynan A., Tsaava T., Gunasekaran M., Bravo Iñiguez C.E., Brines M., Chavan S.S., Tracey K.J. TRPV1 nociceptors are required to optimize antigen-specific primary antibody responses to novel antigens. *Bioelectron Med.* 2024 May 29;10(1):14. doi: 10.1186/s42234-024-00145-6.
74. Chang C.T., Jiang B.Y., Chen C.C. Ion Channels Involved in Substance P-Mediated Nociception and Antinociception. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 30;20(7):1596. doi: 10.3390/ijms20071596.
75. Leech T., Peiris M. Mucosal neuroimmune mechanisms in gastro-oesophageal reflux disease (GORD) pathogenesis. *J Gastroenterol.* 2024 Mar;59(3):165–178. doi: 10.1007/s00535-023-02065-9.
76. Singh R.B., Naderi A., Cho W. et al. Modulating the tachykinin: Role of substance P and neurokinin receptor expression in ocular surface disorders. *Ocul Surf.* 2022 Jul;25:142–153. doi: 10.1016/j.jtos.2022.06.007.
77. Miki K., Takeshita N., Yamashita M., Kitamura M., Murakami S. Calcitonin gene-related peptide regulates periodontal tissue regeneration. *Sci Rep.* 2024 Jan 16;14(1):1344. doi: 10.1038/s41598-024-52029-z.
78. Glinert A., Turjeman S., Elliott E., Koren O. Microbes, metabolites and (synaptic) malleability, oh my! The effect of the microbiome on synaptic plasticity. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2022 Apr;97(2):582–599. doi: 10.1111/brev.12812.
79. Reel J.M., Abbadi J., Cox M.A. T cells at the interface of neuroimmune communication. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Apr;153(4):894–903. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.026.
80. Jia X., Chen S., Zhuang Q. et al. Achalasia: The Current Clinical Dilemma and Possible Pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023 Apr 30;29(2):145–155. doi: 10.5056/jnm22176.