

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა
„კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ლაშა გულბანი

**ჰელიკობაქტერიების როლი ნაღვლის გზების პათოლოგიების
განვითარებაში (ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური და ციტო- და
ქემოკინების ცვლილებების ანალიზი ჰელიკობაქტერიებით ინფიცირებისას და
მის გარეშე)**

მედიცინი დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: დიმიტრი კორძაია - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი;
ვახტანგ გოდერძიშვილი -მედიცინის დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი;
ქეთი ცომაია - მედიცინის დოქტორი, ასისტენტ პროფესორი;

კვლევა დაფინანსებულია რუსთაველის ფონდის გრანტით სადოქტორო პროგრამებისათვის -
N PHDF-21-318

თბილისი 2025 წელი

აბსტრაქტი

შესავალი: გასული საუკუნის ბოლო დეკადიდან, *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) აღიარებულია კუჭის ანთების (როგორც ქრონიკულის, ისე მწვავეს) და კიბოს გამომწვევად, ხოლო მისი ერადიკაცია მიჩნეულია კუჭის და 12-გოჯა ნაწლავის ანთებითი და წყლულოვანი დაავადების მკურნალობის და კუჭის კიბოს პრევენციის აღიარებულ სტანდარტად. კავშირი *Helicobacter pylori* ინფექციასა და ნაღვლის ბუშტის დაავადებებს, განსაკუთრებით ქოლეცისტიტსა და ნაღვლის ბუშტის პოლიპებს შორის, რჩება გაურკვეველი. ეს კვლევა მიზნად ისახავდა *H. pylori*-ის არსებობას ნაღვლის ბუშტის ქსოვილებში და მისი პოტენციური როლის შესწავლას ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიებში, ასევე ამ პირობებში ქიმიოკინების CXCL2 და CXCL5 ექსპრესიის გამოკვლევას.

მეთოდები: სულ 137 ლაპაროსკოპიულად ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის კვლევა ჩატარდა ჰისტოლოგიური გამოკვლევით, PCR *H. pylori*-ს სპეციფიკური დნმ-ისთვის და რაოდენობრივი რეალურ დროში PCR CXCL2 და CXCL5 გენის ექსპრესიისთვის. კვლევის კოჰორტა მოიცავდა პაციენტებს მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტით, ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტით და ნაღვლის ბუშტის პოლიპებით.

შედეგები: *H. pylori* გამოვლინდა შემთხვევების 30.7%-ში ჰისტოლოგიური მეთოდით და 42.3% PCR-ით. CXCL2 და CXCL5-ის მომატებული ექსპრესია დაფიქსირდა შემთხვევების 62% და 57.7%-ში, შესაბამისად, მწვავე ქოლეცისტიტის უფრო მაღალი გავრცელებით ქრონიკულ მდგომარეობებთან შედარებით. თუმცა, არ იქნა ნაპოვნი სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია *H. pylori*-ს არსებობასა და ნაღვლის ბუშტის დაავადებებს შორის ან *H. pylori*-სა და ქემოკინის ექსპრესიას შორის.

დასკვნები: კვლევამ არ დაადგინა პირდაპირი კავშირი *H. pylori* ინფექციასა და ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიებს ან ქემოკინის ექსპრესიას შორის. სავარაუდოა, რომ სხვა ფაქტორებმა შეიძლება ხელი შეუწყო CXCL2 და CXCL5-ის რეგულაციას ნაღვლის ბუშტის დაავადებებში. საჭიროა შემდგომი კვლევა *H. pylori*-ს, ქიმიოკინებსა და ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიებს შორის კომპლექსური ინტერაქციის გასარკვევად.

Abstract

Background and Objectives: Since the last decade of the last century, *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) has been recognized as a cause of gastric inflammation (both chronic and acute) and cancer, and its eradication is considered the recognized standard of care for the treatment of gastric and duodenal inflammatory and ulcerative disease and the prevention of gastric cancer. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gallbladder diseases, particularly cholecystitis and gallbladder polyps, remains unclear. This study aimed to investigate the presence of *H. pylori* in gallbladder tissues and its potential role in gallbladder pathologies, as well as to examine the expression of chemokines CXCL2 and CXCL5 in these conditions.

Methods: A total of 137 laparoscopically excised gallbladders were analysed through histological examination, PCR for *H. pylori*-specific DNA, and quantitative real-time PCR for CXCL2 and CXCL5 gene expression. The study cohort included patients with acute calculous cholecystitis, chronic calculous cholecystitis, and gallbladder polyps.

Results: *H. pylori* was detected in 30.7% of cases by histological methods and 42.3% by PCR. Elevated expression of CXCL2 and CXCL5 was observed in 62% and 57.7% of cases, respectively, with a higher prevalence in acute cholecystitis compared to chronic conditions. However, no statistically significant correlation was found between *H. pylori* presence and gallbladder diseases or between *H. pylori* and chemokine expression.

Conclusions: The study did not establish a direct link between *H. pylori* infection and gallbladder pathologies or chemokine expression. The findings suggest that other factors may contribute to the upregulation of CXCL2 and CXCL5 in gallbladder diseases. Further research is needed to elucidate the complex interactions between *H. pylori*, chemokines, and gallbladder pathologies.

სარჩევი

აბსტრაქტი.....	I
Abstract	II
აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	IV
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	VII
სურათები.....	VII
ცხრილი	VIII
დიაგრამა	VIII
1. შესავალი	- 1 -
1.1 მეცნიერული სიახლე	- 8 -
1.2 დასაცავად გამოტანილი დებულებები	- 8 -
2. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	- 9 -
2.2 H. Pylori და ექსტრაგასტრული დაავადებები.....	- 13 -
2.2.1.ნევროლოგიური დაავადებები.....	- 13 -
2.2.2. საშარდე სისტემის დაავადებები	- 15 -
2.2.3. რეპროდუქციული სისტემის დაავადებები.....	- 15 -
2.2.4. დერმატოლოგიური დაავადებები.....	- 16 -
2.2.5. ჰემატოლოგიური დაავადებები.....	- 17 -
2.2.6.ოფთალმოლოგიური დაავადებები.....	- 18 -
2.2.7. კარდიოვასკულური დაავადებები	- 18 -
2.2.8. ენდოკრინული და მეტაბოლური დაავადებები.....	- 19 -
2.2.9. ალერგიული დაავადებები	- 20 -
2.2.10. რესპირატორული დაავადებები	- 21 -
2.2.11. სხვა დაავადებები	- 22 -
2.2.12. ჰეპატობილიარული დაავადებები	- 23 -
2.2.13. H. Pylori-ის დიაგნოსტიკა.....	- 40 -
3. მასალა და მეთოდები	- 43 -
4. კვლევის შედეგები.....	- 50 -
შედეგების განსჯა	- 57 -
5. დასკვნები.....	- 73 -
6. პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	- 74 -
7. გამოყენებული ლიტერატურა.....	- 75 -
დანართი.....	- 120 -
გამოქვეყნებული ნაშრომები	- 121 -
მოხსენებები	- 122 -

აბრევიატურების ჩამონათვალი

- H. pylori – *Helicobacter pylori* (ჰელიკობაქტერ პილორი)
- CagA - Cytotoxin-Associated Gene A (ციტოტოქსინ-ასოცირებული გენი A)
- COX-2 - Cyclooxygenase-2 (ციკლოოქსიგენაზა-2)
- PGE2 - Prostaglandin E2 (პროსტაგლანდინი E2)
- CXCL5 - Neutrophil-Activating Peptide 78 (ENA-78) (ნეიტროფილების აქტივატორი პეპტიდი 78)
- CXCL2 - Macrophage Inflammatory Protein-2 α (MIP-2 α) (მაკროფაგული ანთებითი ცილა-2 α)
- IDA - Iron Deficiency Anemia (რკინადეფიციტური ანემია)
- IOP - Intraocular Pressure (თვალშიგა წნევა)
- APRIL - A Proliferation-Inducing Ligand (TNFSF13) (პროლიფერაციის ინდუცირების ლიგანდი)
- MALT lymphoma - Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma (ლორწოვანასთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილის ლიმფომა)
- DNA - Deoxyribonucleic Acid (დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა)
- RNA - Ribonucleic Acid (რიბონუკლეინის მჟავა)
- PCR - Polymerase Chain Reaction (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია)
- RT-PCR - Real-Time Quantitative PCR (რეალური დროის რაოდენობრივი პჯრ)
- BabA - Blood Group Antigen-Binding Adhesin (სისხლის ჯგუფის ანტიგენტან შემბოჭველი ადჰეზინი)
- VacA - Vacuolating Cytotoxin A (ვაკუოლიზებადი ციტოტოქსინი A)
- TNF α - Tumor Necrosis Factor Alpha (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α)
- IL1B - Interleukin 1 Beta (ინტერლეიკინ 1 ბეტა)
- EoE - Eosinophilic Esophagitis (ეოზინოფილური ეზოფაგაიტი)
- GERD - Gastroesophageal Reflux Disease (გასტროეზოფაგელაური რეფლუქსური დაავადება)
- IBD - Inflammatory Bowel Disease (ნაწლავის ანთებითი დაავადება)

- IgA - Immunoglobulin A (იმუნოგლობულინი ა)
- IgG - Immunoglobulin G (იმუნოგლობულინი გ)
- IgM - Immunoglobulin M (იმუნოგლობულინი M)
- BCL-2 – Gene that blocks programmed cell death (apoptosis). (გენი რომელიც ბლოკავს უჯრედის პროგრამულ სიკვდილს (აპოპტოზს)).
- ITP - immune thrombocytopenic purpura (იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა)
- CSR - central serous chorioretinopathy (ცენტრალური სეროზული ქორიორეტინოპათია)
- TXA2 - thromboxane a2 (თრომბოქსან A2)
- IL-6 - Interleukin 6 (ინტერლეიკინ-6)
- IL-1 - Interleukin 1 (ინტერლეიკინ-1)
- AITDs - Autoimmune thyroid diseases (ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებები)
- HT - Hashimoto thyroiditis (ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი)
- GD - Graves disease (გრეივსის დაავადება)
- Treg – T regulatory lymphocytes (მარეგულირებელი T ლიმფოციტები)
- COPD - Chronic obstructive pulmonary disease, (ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება)
- CEA - carcinoembryonic antigen (კარცინოემბრიონული ანტიგენი)
- RAS – Recurrent aphthous stomatitis (მორეციდივე აფთოზური სტომატიტი)
- TNF-ალფა - Tumour Necrosis Factor alpha (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ ალფას)
- HAV - hepatitis A virus (ვირუსული ჰეპატიტი A)
- HBV - hepatitis B virus (ვირუსული ჰეპატიტი B)
- HCV - hepatitis C virus (ვირუსული ჰეპატიტი C)
- HCC - Hepatocellular carcinoma (ჰეპატოცელულურ კარცინომა)
- Cdt – Cytolethal distending toxin (ციტოლეტალური დისტანციური ტოქსინი)
- NAFLD – Nonalcoholic fatty liver disease (ღვიძლის არალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება)

- AFLD - alcoholic fatty liver disease (ღვიძლის ალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება)
- NASH – Nonalcoholic steatohepatitis (არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი)
- სტეაროილ-CoA - Stearoyl-CoA is a coenzyme involved in the metabolism of fatty acids. (ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში ჩართული კოენზიმი)
- VLDL - very-low-density lipoprotein (ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი)
- PSC – Primary sclerosing cholangitis (პირველადი სკლეროზული ქოლანგიტი)
- PBC - primary biliary cholangitis (პირველადი ბილიარული ქოლანგიტი)
- H&E - hematoxylin and eosin (ჰემატოქსილინი და ეოზინი)
- PLA2 - Phospholipase A2 (ფოსფოლიპაზა A2)
- GBC – Gallbladder cancer (ნაღვლის ბუშტის კიბო)
- MiRNA- Micro ribonucleic acid (მიკრო რიბონუკლეინის მჟავა)
- HDAC1-3 – Histone deacetylase 1 (ჰისტონ დეაცეტილაზები)
- ELISA - enzyme-linked immunoassay (ფერმენტთან დაკავშირებული იმუნოსორბენტული ანალიზი)
- UBT – urea breath test (შარდოვანას სუნთქვით ტესტს)
- HpSA – Helicobacter pylori stool antigen (განავლის ანტიგენური ტესტი)
- NTC - no-template control (თემფლეიტის გარეშე კონტროლი)
- FFPE - formalin-fixed, paraffin-embedded (ფორმალინში ფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული)
- HIDA – A hepatobiliary iminodiacetic acid (ჰეპატობილიარული იმუნოდიაცეტატური მჟავა)
- MIP-2 α – macrophage inflammatory protein 2-alpha (მაკროფაგების ანთებითი პროტეინი-2 ალფა)

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათები

სურათი N1: ნაღვლის ბუშტის ქსოვილი, ჰისტოქიმიური შეღებვა Giemsa-ს წესით

a) წითელი წრე – ლიმფო-პლაზმოციტური ინფილტრატი; b) წითელი წრე – ნეიტროფილური ინფილტრატი; ა,ბ) ლურჯი ისარი - ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმი; წითელი ისარი - Helicobacter Pylori

სურათი N2: ნაღვლის ბუშტის ქსოვილი. ჰისტოქიმიური შეღებვა Giemsa-ს მეთოდით. მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტი. თეთრი ისარი - ნაღვლის ბუშტის ჯირკვალი. მფარავი ეპითელიუმი ჩამოფრცქვნილია. გაციფრულებული ჰისტოლოგიური პრეპარატი: Motic Digital Scanner; MoticEasyScan Pro 6, რეზოლუცია 40X:0.26 μ m/pixel

სურათი N3: ნაღვლის ბუშტის ქსოვილი. ჰისტოქიმიური შეღებვა Giemsa-ს მეთოდით. ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტი. თეთრი ისარი - ნაღვლის ბუშტის ჯირკვალი. მფარავი ეპითელიუმი ჩამოფრცქვნილია. გაციფრულებული ჰისტოლოგიური პრეპარატი: Motic Digital Scanner; MoticEasyScan Pro 6, რეზოლუცია 40X:0.26 μ m/pixel

სურათი N4: ბილიარული ტრაქტი და მისი დისტალური ნაწილის სფინქტერული აპარატი.

სურათი N5: ბაქტერიული ტრანსლოკაცია ნაწლავიდან კარის ვენის სისტემაში.

ცხრილი

ცხრილი N1: H. pylori-ის აღმოჩენი PCR პრაიმერები

ცხრილი N2: Helicobacter Pylor-ის განაწილება ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზების მიხედვით გიმზას მეთოდით შეღებილ ჰისტოლოგიური ანათლებზე.

ცხრილი N3: χ^2 სტატისტიკური ანალიზი ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებას შორის კორელაციის დასადგენად

ცხრილი N4: χ^2 სტატისტიკური ანალიზი ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და PCR კვლევების შედეგებს შორის კორელაციის დასადგენად

ცხრილი N5: ANOVA-ს ანალიზი CXCL2-ის მონაცემებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებების დასადგენად ნაღვლის ბუშტის დაავადებების ჯგუფებს შორის

ცხრილი N6: ANOVA-ს ანალიზი CXCL5-ის მონაცემებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებების დასადგენად ნაღვლის ბუშტის დაავადებების ჯგუფებს შორის

ცხრილი N7: Helicobacter Pylor-ის DNA-ის კვლევის შედეგების განაწილება ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზების მიხედვით.

ცხრილი N8: ქემოკინების გენის ექსპრესიის შემთხვევების განაწილება ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზების მიხედვით.

ცხრილი N9: Helicobacter Pylor-ის DNA-ის კვლევის შედეგების განაწილება CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიასთან მიმართებით.

დიაგრამა

დიაგრამა N1 Helicobacter Pylor-ის DNA-ის კვლევის შედეგების გრაფიკული წარმოდგენა (boxplot) CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიასთან მიმართებით

1. შესავალი

გასული საუკუნის ბოლო დეკადიდან, *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) აღიარებულია კუჭის ანთების (როგორც ქრონიკულის, ისე მწვავეს) და კიბოს გამომწვევად, ხოლო მისი ერადიკაცია მიჩნეულია კუჭის და 12-გოჯა ნაწლავის ანთებითი და წყლულოვანი დაავადების მკურნალობის და კუჭის კიბოს პრევენციის აღიარებულ სტანდარტად (Yan et al. 2022).

ჰელიკობაქტერიების კავშირი კუჭ-ნაწლავის სხვადასხვა დაავადებებთან, მათ შორის გასტრიტთან, პეპტიურ წყლულთან, კუჭის კიბოსთან, ტიფლიტთან, კოლიტთან და ა.შ., დადასტურებულია მრავალი ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოკვლევით (Eusebi, Zagari, and Bazzoli 2014); (Peter Malfertheiner et al. 2023).

1992 წელს, WHO-ს კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტოს მიერ, *H. Pylori* აღიარებულ იქნა პეპტიური წყლულოვანი დაავადების ერთ-ერთ მთავარ გამომწვევად და I კლასის კანცეროგენად კუჭის კიბოსთვის. ამ ფაქტმა პრინციპულად შეცვალა კუჭის წყლულოვანი დაავადების გაურთულებელი შემთხვევების მკურნალობისადმი მიდგომა, კერძოდ, ქირურგიული მკურნალობა ჩაანაცვლა ჰელიკობაქტერიის ერადიკაციული მკურნალობით, რამაც მკვეთრად შეამცირა პეპტიური წყლულოვანი დაავადების სიხშირე და გაზარდა საბოლოო გამოჯანმრთელების მაჩვენებელი, რაც, თავის მხრივ, კუჭის კიბოს პრევენციის პოტენციალის გაზრდასაც გულისხმობს (Aumpan, Mahachai, and Vilaichone 2023).

ბოლო ათწლეულის კვლევები საფუძველს უქმნის ვარაუდს, რომ ჰელიკობაქტერიების პათოგენურობა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ორგანოების მიმართ დამოკიდებულია ამ ბაქტერიების 2D პროტეინის პროფილებზე და ციტოტოქსინ-ასოცირებული გენზე (*CagA*), რომელიც აკოდირებს *CagA* პროტეინს და, შესაბამისად, *CagA* იზოფორმებს (Fowsantear et al. 2014); (Miura et al. 2009).

დადასტურებულია, რომ *CagA* პროტეინი, განსაკუთრებით კი მისი აღმოსავლური (აზიური) ფორმა ზრდის ავთვისებიანი პროცესის განვითარების ალბათობას (Sami Kocazeybek et al. 2015). მიჩნეულია, რომ ასეთი „სახიფათო“ *CagA* იზოფორმების შემცველი *H. Pylori* წარმოადგენს cyclooxygenase-2 (*COX-2*) ინდუქციის უმთავრეს წყაროს, რაც გვხვდება კუჭის კიბოს 90%-ზე მეტ შემთხვევაში (J. J. Y. Sung et al. 2000). *H. Pylori* განიხილება *COX-2*-ის და prostaglandin E2 (*PGE2*)-ის მონაწილეობით

მიმდინარე იმ ანთებით პროცესების მთავარ მიზეზად (Echizen et al. 2016), რომლებიც, თავის მხრივ, დაკავშირებულია კუჭის უჯრედებში განსაზღვრული ქემოკინების (მაგ. CXCL5 and CXCL2) ექსპრესიასთან (რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია კუჭის ანთებისა და კუჭის კიბოსთვის).

ამასთანავე, მტკიცებულებების სულ უფრო მზარდი რაოდენობა ცხადჰყოფს, რომ *H. Pylori*-ული ინფექცია, კუჭის დაავადებების პათოგენეზის გარდა, შესაძლოა ასევე თამაშობდეს როლს ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემის დაავადების (ე.წ. ექსტრაგასტრული დაავადებების) განვითარებაში. მაგალითად, აღწერილია *H. Pylori*-ის კავშირი გულსისხლძარღვთა სისტემის, სისხლის და სისხლმზადი ორგანოების, ნერვული სისტემის, რეპროდუქციული სისტემის, ჰეპატობილიარული ტრაქტის და ენდოკრინულ და მეტაბოლურ დაავადებებთან. ასე, მაგალითად, 15 ობსერვაციული კვლევის მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ რკინადეფიციტური ანემია (IDA) უფრო ხშირი იყო *H. Pylori*-დადებით პირებში, ვიდრე *H. Pylori*-უარყოფით საკონტროლო ჯგუფში (OR = 2.2; 95% CI = 1.5-3.2) (OR = 2.2; 95% CI = 1.5-3.2) (Qu et al. 2010). ასევე, ნაჩვენები იქნა, *H. Pylori*-ული ინფექცია უფრო გავრცელებული იყო იმ მოზარდებში, რომლებსაც აწუხებთ რკინადეფიციტური ანემია (Xia et al. 2012).

ასევე, მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ იმ ორსული ქალების რეპროდუქციულ სისტემაში, რომლებსაც აღენიშნებოდა hyperemesis gravidarum, დასტურდებოდა *H. Pylori*-ის გამოვლენის უფრო მაღალი სიხშირე (L. Li et al. 2015a).

მეტა-ანალიზითვე დასტურდება, რომ *H. pylori*-ით ინფიცირებულ სუბიექტებს, რომლებიც დაავადებული არიან დიაბეტი ტიპი 1-ით, აღენიშნებათ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის უფრო მაღალი დონე, ვიდრე არაინფიცირებულ პაციენტებს (Dai 2015).

H. Pylori-ულმა ინფექციამ ასევე შეიძლება გამოიწვიოს დარღვევები ადამიანის გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში (Ražuka-Ebela, Giupponi, and Franceschi 2018).

ასევე ნაჩვენები იქნა *H. Pylori*-ის როლი რიგი ოფთალმოლოგიური დაავადებების განვითარებაში. ასე, მაგალითად, მეტა-ანალიზმა, რომელიც მოიცავდა 15 კვლევას და 2,664 მონაწილეს, დაადგინა, რომ *H. Pylori*-ული ინფექცია დაკავშირებული იყო არაჰეტეროგენულ გლაუკომასთან (Doulberis et al. 2020). *H. Pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის შემდეგ, თვალშიგა წნევის მნიშვნელოვანი ($p=0.005$) დაქვეითება (IOP) დაფიქსირდა 2 თვის დაკვირვების შემდეგ, რაც აჩვენებს,

რომ H. Pylori-ის ერადიკაციამ შეიძლება დადებითი როლი შეასრულოს გლავუკომის მკურნალობაში (Ala et al. 2020).

ზემოაღნიშნულის, ასევე მრავალი სხვა მსგავსი გამოკვლევის გათვალისწინებით, გასტროენტეროლოგიის ამერიკული კოლეჯის (ACG) კლინიკურმა გაიდლაინმა 2017 წელს მოაწოდა რეკომენდაცია, რომ კლინიკურ პრაქტიკაში დიდი მნიშვნელობა უნდა მიენიჭოს H. Pylori-ის კავშირს მრავალ ექსტრაგასტრულ დაავადებებთან (Chey et al. 2017).

განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს H. Pylori -ის აღმოჩენა ნაღვლის გზების სხვადასხვა სეგმენტში, ასევე ღვიძლის ქსოვილში (Solnick and Schauer 2001). ჰეპატობილიარული ტრაქტის ანთებით/სიმსივნურ დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიებს შორის პირდაპირი კავშირის დადგენა დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობის საკითხია, მით უფრო იმის გათვალისწინებით, რომ ასეთი კავშირის არსებობის ვარაუდის საფუძვლიანობას მხარს უჭერს კუჭ-ნაწლავისა და ღვიძლგარეთა ნაღვლის გზების (ნაღვლის სადინარების და ნაღვლის ბუშტის) ემბრიოგენეზის მჭიდრო კავშირი.

დღეისათვის, მიუხედავად იმისა, რომ ნაჩვენებია კორელაციები ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიებსა და ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში H. Pylori-ის არსებობას შორის (Fatemi et al. 2018a); (Apostolov et al. 2005); (Cen et al. 2018); არასაკმარისია გამოკვლევები, რომლებიც დაადასტურებს, რომ ნაღვლის ბუშტში განვითარებული ცვლილებები უშუალოდ ჰელიკობაქტერიებითაა გამოწვეული (M. Xu et al. 2018); (L. Wang et al. 2021a).

პრობლემას ქმნის ის გარემოება, რომ პათოგენური მექანიზმების კვლევამ აჩვენა, რომ H. Pylori-ის შეუძლია მაკროფაგების, T-უჯრედების, B-უჯრედების და სხვა ანთებითი და იმუნური უჯრედების სტიმულირება, და შესაბამისად, ქრონიკული სისტემური ანთების პროცესების აჩქარება, რაც, საბოლოოდ, შეიძლება იქცეს გადამწყვეტ რისკის ფაქტორად სხვადასხვა ორგანოში სხვადასხვა პათოლოგიის განვითარებისათვის (Franceschi et al. 2014). ასე, მაგალითად, MALT ლიმფომასთან მიმართებით დადგენილია, რომ H. Pylori-ით ინდუცირებულ T უჯრედებს შეუძლია ხელი შეუწყოს მაკროფაგების მიერ APRIL-ის სეკრეციას, რომელიც არის მნიშვნელოვანი ციტოკინი, რომელიც ხელს უწყობს MALT ლიმფომის პროგრესირებას (Planelles et al. 2008a); (Y. Zhang et al. 2015a).

ამდენად, პროლემად რჩება საკითხი, *H. Pylori* უშუალოდ იწვევს ადამიანის ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმის უჯრედების დაზიანებას, როგორც ეს ნაჩვენებია იქნა *in vitro* (და რის საფუძველზეც, გამოთქმულია ვარაუდი, რომ შესაძლოა *H. Pylori*-ის მნიშვნელოვანი როლი ჰქონდეს კალკულოზური ქოლეცისტიტის ჩამოყალიბებაში (Barry Marshall 2002); (Reyrat et al. 1999), თუ *H. Pylori*, თუნდაც არაბილიარული ლოკალიზაციის პირობებშიც, ზოგადი ანთებითი და იმუნური პროცესების გააქტიურების გზით, შესაძლებელია, რომ ხელს უწყობდეს ბილიარულ ტრაქტში (კერძოდ, ნაღვლის ბუშტში) კენჭების წარმოქმნას და მისგან გამომდინარე უშუალოდ ნაღვლის ბუშტის ანთების ან სიმსივნის განვითარებასაღნიშნულ მოსაზრებას ადასტურებს ის *in vivo* კვლევები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ *H. Pylori*-ით ინფიცირება ზრდის ნაღვლის გზების დაავადებათა განვითარების რისკს (L. Wang et al. 2021b). ამასთანავე, ეს ინფიცირება, როგორც წესი, დადასტურებულია ან ურეაზული ტესტით, ან ანტი-*H. Pylori* სპეციფიკური იმუნოგლობულინების G-ის და M-ის ELISA-ის მეთოდით იდენტიფიცირებით (M. Xu et al. 2018). რაც არ იძლევა *H. Pylori* -ის ნაღვლის ბუშტში (ან საერთოდ ბილიარულ ტრაქტში) ლოკალიზაციის დადასტურების საშუალებას. ასეთი კვლევები ძირითადად ჩატარებულია ღვიძლისა და ნაღვლის გზების პათოლოგიის ისეთ ენდემურ ქვეყნებში, როგორიცაა იაპონია, ჩინეთი, პაკისტანი, ჩილე და სხვ. (Tarkhashvili et al. 2012).

კვლევათა ნაწილში, *H. Pylori* -ის და სხვა *Helicobacter*-ების DNA-ის და/ან RNA-ის არსებობა დადასტურებულია ნაღვლის ბუშტის კენჭებით, ქოლეცისტიტით და ჰეპატობილიარული სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტთა ნაღველში და ნაღვლის ბუშტის ქსოვილებშიც (Bansal et al. 2012);(Karagin 2010). ამასთანავე, მკვლევართა უმეტესობა აღნიშნავს ჰელიკობაქტერიის DNA-ის მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ მაჩვენებლებს ნაღვლის გზების ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში, კეთილთვისებიანი დაავადებების მქონე პაციენტებთან შედარებით (Bulajic et al. 2002); (Gros et al. 2023).

ვინაიდან ნაღვლის ბუშტის ქრონიკული ანთება გამოწვეულია ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანი გარსის განმეორებითი (პერმანენტული) ტრავმით, ასევე იმ გართულებებით, რასაც იწვევს ბილიარული კენჭები (მაგალითად, შეგუბებით), ხოლო ნაღვლის ბუშტის კიბო ვითარდება ქრონიკული ანთების ფონზე, მიჩნეულია, რომ

ნაღვლის ბუშტის კიბოს განვითარება მჭიდრო კავშირშია ნაღვლის ბუშტის კენჭებთან (Ryu et al. 2016).

ნაღვლის ბუშტის კენჭები საჭმლის მომნელებელი სისტემის, ზოგადად, და ჰეპატობილიარული სისტემის, კერძოდ, ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული პათოლოგიაა. კენჭებთანაა დაკავშირებული ქრონიკული ქოლეცისტიტის, ნაღვლის მექანიკური შეგუბების ან ნაღვლის ბუშტის სიმპტომური დისფუნქციის (რაც ნაღვლის ბუშტის დაცლის პათოლოგიური გახანგრძლივებით გამოიხატება) განვითარება. ნაღვლის ბუშტის კენჭების თითქმის ოთხმოცი პროცენტი ქოლესტერინულია, ხოლო 20% პიგმენტური. არსებობს მრავალი მტკიცებულება იმისა, რომ *H. Pylori*-ის DNA-ის კომპონენტები გვხვდება ნაღველში, ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში და/ან ნაღვლის ქოლესტერინულ კენჭებში, მაგრამ ცალსახა დასკვნა ნაღვლის ბუშტის კენჭების და *H. Pylori*-ის კავშირის თაობაზე გამოტანილი არ არის (Kosma et al. 2023).

მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების გავრცელება გეოგრაფიულად მნიშვნელოვნად განსხვავდება, ნაღველკენჭოვანი დაავადება რჩება გლობალური საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან გამოწვევად. 1990-2019 წლებში ნაღველკენჭოვანი დაავადების შემთხვევათა რაოდენობამ და ასაკ-სტანდარტიზირებული ინციდენტობის მაჩვენებელმა (age-standardized incidence rates (ASIR)) გლობალურად იმატა. ნაღველკენჭოვანი დაავადების ყველაზე ფართო გავრცელება აღინიშნება დაბალი სოციოდემოგრაფიული ინდექსის მქონე ქვეყნებში (Mandeville et al. 2009).

ექსპერიმენტულ მოდელებზე დადასტურებულია ჰეპატობილიარული პათოლოგიების (მათ შორის კიბოს) განვითარებაში *Helicobacter pylori*-ის როლი, მეტიც, სხვა ჰელიკობაქტერიების (*H. Bilis*, *H. hepaticus*, *H. Rodentium*, *H. Cholecystus*, *H. Pullorum* და “*H. Rappini*”) პოტენციური როლიც (J G Fox et al. 1996a) (J G Fox et al. 1995).

ავტორთა ერთი ჯგუფის კვლევების თანახმად, პირველადი ბილიარული ციროზით და პირველადი მასკლეროზებული ქოლანგიტით დაავადებული პაციენტების ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ღვიძლის ნიმუშებიდან 83%-ში მოხერხდა *Helicobacter* spp., ხოლო 33%-ში, კონკრეტულად *H. pylori*-ის DNA-ის გამოყოფა (A. M. Girdaladze et al. 2008a), სხვა ჯგუფის კვლევით კი ჰელიკობაქტერიების DNA-ის აღმოჩენა მოხერხდა 31-დან 9 შემთხვევაში (29%) (Apostolov et al. 2005). ფრიად იშვიათ გამონაკლისს წარმოადგენს კვლევები, როდესაც

H. Pylori გამოვლენილი იქნა ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში არა მხოლოდ PCR-ის, არამედ ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდითაც (Lim et al. 2023a).

აღნიშნულის გათვალისწინებით, ბილიარული ტრაქტის (ნაღვლის ბუშტი და ნაღვლის სადინარები) ანთებითი დაავადებების და ავთვისებიანი სიმსივნეების პათოგენეზური კავშირის გამოკვლევა ჰელიკობაქტერიებთან, პირველ რიგში კი H. Pylori-იულ ინფექციასთან, დიდი სამეცნიერო და პრაქტიკული ინტერესის საგანია. ამ ინტერესის საფუძველს, ერთი მხრივ, ქმნის ის გარემოება, რომ ბილიარული ტრაქტის ანთებითი დაავადებები ძალიან ხშირია, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნეები რთულად სამართავი დაავადებებია, ამასთანავე, მათი ინციდენტობა და მათგან გამოწვეული ლეტალობა მზარდია (Z.-Z. Li et al. 2023). ბილიარული ტრაქტის ავთვისებიან სიმსივნეთა ადრეული დიაგნოსტიკა ხერხდება შემთხვევათა არაუმეტეს 35 %-ში, ხოლო დიაგნოზის დაგვიანებით დასმის შემთხვევაში სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა არ აღემატება თორმეტ თვეს (Ghidini et al. 2018). მეორე მხრივ, ჰეპატობილიარული სისტემის კიბო, ისევე, როგორც კუჭის კიბო, უმეტეს შემთხვევებში ვითარდება ქრონიკული ანთების ფონზე, რომელიც განიხილება ქსოვილის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის მაპროვოცირებელ პროცესად (Rugge et al. 2020). თუ გამოვლინდება H. Pylori-იული ინფექციის ისეთივე კავშირი ბილიარული ტრაქტის ანთებით დაავადებებთან, როგორც ეს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიმართ არის დადასტურებული, ამან შეიძლება საფუძველი დაუდოს ბილიარული ტრაქტის ანთებითი დაავადებების მართვის ცვლილებას, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნეების მიმართ პრევენციული მიდგომების შემუშავებას.

საქართველოში ჰელიკობაქტერიების კვლევას ორი ათეული წლის ისტორია აქვს. ამ კვლევებით დადგენილია საქართველოში H. pylori-ის ფართო გავრცელება გასტრიტით (78%), პეპტიური წყლულით (58%) და კუჭის კიბოთი (58%) დაავადებულ პაციენტებში (Tarkhashvili et al. 2009), ასევე, განხილულია და დანერგილია დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის აქტუალური საკითხები (Buadze M 2004); (Olivares et al. 2006); (A. M. Girdaladze et al. 2008b); (Tarkhashvili et al. 2009); (Tarkhashvili et al. 2012); (A. Girdaladze et al. 2016). მაგრამ, საქართველოში არ ჩატარებულა ჰელიკობაქტერიების კვლევა ბილიარული პათოლოგიის მქონე პაციენტებში, შესაბამისად, არ არის ცნობილი H. Pylori-ის გავრცელება ნაღვლის ბუშტის და

ნაღვლის სადინარების კიბოს და ანთებითი დაავადებების დროს. მით უფრო, არ ჩატარებულა კვლევა ბილიარული პათოლოგიის პათოგენეზში *H. Pylori*-ის როლის გამოსავლენად. ჰელიკობაქტერიებისა და ბილიარული პათოლოგიების კავშირის თაობაზე, დღეისათვის, მხოლოდ არგუმენტებია ჩამოყალიბებული ჰელიკობაქტერიებით ნაღვლის გზების ინფიცირების 2 მექანიზმის თაობაზე და მოწოდებულია ამ მიმართულებით შემდგომი კვლევების განხორციელების კონცეფცია (Kandelaki and Kordzaia 2014).

ამრიგად, *H. Pylori*, რომელიც ჩვეულებრივ ასოცირდებოდა პეპტიურ წყლულოვან დაავადებასთან და კუჭის კიბოსთან, ასევე ვლინდება ქოლელითიაზის, ქოლეცისტიტის, ნაღვლის ბუშტის პოლიპების და ნაღვლის გზების კიბოს დროს, თუმცა ასოციაციის ხარისხი, ასევე, დაავადების პათოგენეზში ჩართულობა და მისი სავარაუდო მექანიზმები და, აქედან გამომდინარე კავშირი *H. Pylori*-ისა და ნაღვლის ბუშტის, და ზოგადად, ნაღვლის გზების პათოლოგიებს შორის, რჩება გაურკვეველი ლიტერატურის სიმცირის გამო (*Lim et al. 2023b*). (საინტერესოა, რომ ამ პრობლემებისადმი მიძღვნილი რამოდენიმე ასეული სტატია „ლიტერატურის სიმცირედ“ აღიქმება. ეს კიდევ მეტ მნიშვნელობას ანიჭებს ჩვენს ნაშრომს).

წარმოდგენილი ნაშრომი მიზნად ისახავს *Helicobacter pylori*-ული ინფექციის, როგორც ნაღვლის ბუშტის დაავადების რისკ-ფაქტორის იდენტიფიცირებას, ქირურგიულად ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის *H. pylori*-ით დაინფიცირების სიხშირის განსაზღვრას და, ამასთანავე, იმის გარკვევას, რამდენად შეიძლება ეს ჰელიკობაქტერია იწვევდეს ნაღვლის ბუშტის ანთების განვითარებას იმავე მექანიზმით, კერძოდ, CXCL5 და CXCL2 ქემოკინების ჩართულობით, რომლითაც ის მოქმედებს კუჭის პათოლოგიების განვითარებისას.

1.1 მეცნიერული სიახლე

H. pylori-ით ინფიცირებული ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიის კვლევა რეალური დროის რაოდენობრივი PCR-ის (RT-PCR) მეთოდით, იმის ანალოგიურად, როგორც ეს განხორციელებული იყო H. Pylori-ით ინფიცირებულ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უჯრედებში, არ ადასტურებს H. pylori-ის მონაწილეობას ნაღვლის ბუშტის ანთებითი დაავადებების (კალკულოზური და არაკალკულოზური ქოლეცისტიტი) განვითარების პათოგენეზში. ამასთანავე, ის ფაქტი, რომ CXCL2-ის და CXCL5-ის და H. Pylori-ის ერთობლივად თანაარსებობა აღინიშნება შემთხვევათა 47,1-49,4 %-ში, ვერ გამორიცხავს მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობას და ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიის განვითარებაში H. Pylori-ის როლის საბოლოოდ უარყოფა ან დადასტურება შემდგომ კვლევებს საჭიროებს.

1.2 დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. არ დასტურდება სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებას შორის (როგორც ჰისტოლოგიური, ისე PCR კვლევების შედეგების მიხედვით);
2. H. Pylori-ის DNA-ის აღმოჩენა ნაღვლის ბუშტში შეიძლება არ ადასტურებდეს მიკრობის ჭეშმარიტ კოლონიზაციას და წარმოადგენდეს პორტული ცირკულაციიდან ამ DNA-ის იმპორტის შედეგს;
3. მიუხედავად იმისა, რომ ვლინდება კორელაცია ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და CXCL2-ს და CXCL5-ს შორის (ორივე ქემოკინის გენის ექსპრესია მომატებულია მწვავე ქოლეცისტიტის დროს, ქრონიკული ქოლეცისტიტისგან განსხვავებით), თვით ამ ქემოკინების კორელაცია H. Pylori-ის DNA-თან არ დასტურდება, რაც მიუთითებს აღნიშნული ქემოკინების ინდუქციაში სხვა ფაქტორების მონაწილეობას.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. H. Pylori და კუჭ-ნაწლავის პათოლოგიები

Helicobacter pylori (*H. pylori*) აღმოჩენილ იქნა 1875 წელს. მისი აღმოჩენიდან 100 წელზე მეტი ხნის შემდეგ, უორენმა და მარშალმა (1982) გამოყვეს ის ადამიანის კუჭისგან და მიიღეს მისი კულტურა (Barry J Marshall and Warren 1984).

H. pylori არის გრამუარყოფითი, სპირალის ფორმის და მიკროაეროფილური მიკროორგანიზმი, რომელიც დადასტურებულად მთავარ პათოგენურ აგენტს წარმოადგენს ქრონიკული გასტრიტის, კუჭის წყლულის და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის განვითარებაში (Martin J. Blaser 1999).

გარდა ამისა, *H. pylori* ასევე დაკავშირებულია კუჭის ადენოკარცინომის, კუჭის ავთვისებიანი ლიმფომის (MALT) და, ზოგადად, კუჭ-ნაწლავის ლორწოვანის ლიმფოიდური ქსოვილის სიმსივნის გაზრდილ რისკთან (Uemura et al. 2001); (Parsonnet et al. 1991); (Eidt, Stolte, and Fischer 1994). დადასტურებულია, რომ *H. pylori* -ის შეუძლია ხელი შეუწყოს კუჭის კანცეროგენეზს კუჭის უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულირებით და აპოპტოზის ადექვატური პროცესის დათრგუნვით (Lehours and Mégraud 2005); (Romano, Ricci, and Zarrilli 2006).

ყოველივე აღნიშნულის გამო, *H. pylori*-ით ინფიცირების ერადიკაცია მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს და საჭიროებს სპეციფიკური დიაგნოსტიკური და თერაპიული მიდგომების შემდგომ განვითარებას (WECK et al. 2007).

H. pylori-ის როლის აღიარებამ პეპტიური წყლულოვანი დაავადების ეტიოლოგიასა და პათოგენეზში მკვეთრად შეცვალა კუჭის, თორმეტგოჯა ნაწლავის და საყლაპავის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაავადებების არსის გაგება და მენეჯმენტი (“NIH Consensus Conference. *Helicobacter Pylori* in Peptic Ulcer Disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter Pylori* in Peptic Ulcer Disease.” 1994) (Uemura et al. 2001); (Peek et al. 1999); (Chow et al. 1998); (Ferreri, Ernberg, and Copie-Bergman 2009).

დღეს პრინციპულად შეცვლილია კუჭის წყლულოვანი დაავადების გაურთულებელი შემთხვევების მკურნალობისადმი მიდგომა, კერძოდ, ქირურგიული მკურნალობა ჩანაცვლებულია ჰელიკობაქტერიის ერადიკაციული მკურნალობით, რამაც მკვეთრად შეამცირა პეპტიური წყლულოვანი დაავადების სიხშირე და გაზარდა

საბოლოო გამოჯანმრთელების მაჩვენებელი და, შესაბამისად, კუჭის კიბოს პრევენციის მაჩვენებელიც (Aumpan, Mahachai, and Vilaichone 2023).

ამ ფონზე მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ხანდაზმული (65 წელზე მეტი ასაკის) პაციენტები *H. pylori*-ის მავნე ზემოქმედების მიმართ უფრო მოწყვლადები არიან (Weck and Brenner 2006). ამ ფონზე, რაოდენ უცნაურადაც არ უნდა ჩანდეს, არსებული გაიდლაინები და ექსპერტთა კონსენსუსები აშკარად უგულებელყოფს ხანდაზმულებს, ხშირად გვერდს უვლის ამ პოპულაციაში *H. Pylori*-ული ინფექციების მართვის უნიკალურ გამოწვევებს და თავისებურებებს (Peter Malfertheiner et al. 2022). არადა, ერადიკაციული თერაპიის სირთულეებს (განსაკუთრებით პოტენციური გვერდითი ეფექტების კონტექსტში), ასევე რისკისა და სარგებლის დეტალური ანალიზის აუცილებლობას, გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს, სწორედ ხანდაზმულთა კომორბიდულობის გათვალისწინებით.

დღეისათვის მიჩნეულია, რომ ჰელიკობაქტერიების პათოგენურობა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ორგანოების მიმართ დამოკიდებულია ამ ბაქტერიების 2D პროტეინის პროფილებზე და ციტოტოქსინ-ასოცირებული გენზე (*CagA*), რომელიც აკოდირებს *CagA* პროტეინს და, შესაბამისად, *CagA* იზოფორმებს (Fowsantear et al. 2014); (Miura et al. 2009).

დღეისათვის მიჩნეულია, რომ *H. pylori*-მ შეიძლება გამოიწვიოს უწყვეტი (მთელი ცხოვრების განმავლობაში მიმდინარე) ქრონიკული პროგრესირებადი გასტრიტი, ამასთანავე, ინფიცირებულთა 1-10%-ს შეიძლება განუვითარდეს კლინიკური გართულებები, მათ შორის კუჭ-ნაწლავის მეტაპლაზია, პეპტიური წყლულოვანი დაავადება, კუჭის ლორწოვანი გარსის ატროფია, კუჭის კიბო და ლორწოვანთან დაკავშირებული ლიმფოიდური ქსოვილის (MALT) ლიმფომა (Yamaoka 2018).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (WHO) *H. Pylori* აღიარა, როგორც ერთ-ერთი 1-ლი კლასის კანცეროგენი (Plummer et al. 2015).

რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ, რომლებიც ფოკუსირებული იყო *H. pylori*-ის როლზე კუჭის ანთებასა და სიმსივნის განვითარებაში, დაადასტურა, რომ *H. pylori*-ის ერადიკაცია ამცირებს კუჭის და ნაწლავის ლორწოვანი გარსის მეტაპლაზიას, ქრონიკული ატროფიული გასტრიტის და კუჭის კიბოს განვითარებას (Y.-C. Lee et al. 2016); (I. J. Choi et al. 2018).

კუჭის ეპითელური კიბოსწინარე მდგომარეობებისა და დაზიანებების მართვის 2019 წლის გაიდლაინი (MAPS II) რეკომენდაციას უწევს *H. pylori*-ის ერადიკაციას, როგორც კუჭის კიბოსწინარე დაავადებებში, ისე კუჭის კანცეროგენეზში მისი როლის გამო (Pimentel-Nunes et al. 2019).

ნაჩვენებია, რომ *H. pylori* ხასიათდება ისეთი მიკრობიოლოგიური მახასიათებლებით, რაც საშუალებას აძლევს მას გადარჩეს უკიდურესად არახელსაყრელ პირობებში, როგორიცაა კუჭის მჟავე გარემო. ინფექციის გადაცემა ძირითადად ხდება ორალურ-ფეკალური გზით, დაბინძურებული წყლისა და საკვების მეშვეობით, ასევე, ნერწყვით (აღსანიშნავია, რომ *H. pylori* გამოყოფილ იქნა არა მხოლოდ ნერწყვიდან, არამედ დენტინის ნადებიდანაც (K. S. Ahmed et al. 2006),(Mladenova and Durazzo 2018).

H. pylori-ით ინფიცირებული სუბიექტების დიდ ნაწილს (დაახლოებით 80-85%) უვითარდება კუჭის ანტრუმის და სხეულის მსუბუქი გასტრიტი, რომელიც ხასიათდება ჰიპერგასტრინემიით და კუჭის მჟავის სეკრეციის ნორმალური დონით. ასეთ სუბიექტებს ნაკლებად სავარაუდოა რომ განუვითარდეთ მძიმე კლინიკური გართულებები. ინფიცირებულთა დაახლოებით 10-15%-ს უვითარდება ანტრუმის მიდამოს ძლიერი გასტრიტი, რომლის დროსაც ჰიპერგასტრინემია ასოცირდება კუჭის სეკრეციის გაზრდასთან. აღნიშნულის გამო, ასეთ პირებს აქვთ თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის განვითარების მაღალი რისკი (Censini, Stein, and Covacci 2001).

H. pylori-ით ინფიცირებულ პაციენტთა კიდევ უფრო მცირე ნაწილს (დაახლოებით 1-2%) უვითარდება კუჭის სხეულის გავრცელებული გასტრიტი, რომელიც კლასიფიცირდება როგორც მულტიფოკალური ატროფიული გასტრიტი და რომელიც ასოცირებულია გასტრინემიასთან, ჰიპოქლორჰიდრიასთან და კუჭის ადენოკარცინომის განვითარების მომატებულ რისკთან. მიზეზი, რის გამოც *H. Pylori*-ული ინფექცია ასოცირდება კუჭის სხვადასხვა უბანთან და სხვადასხვა პათოლოგიის განვითარებასთან (სხვადასხვა კლინიკური შედეგით), ბოლომდე არ არის ცნობილი, მაგრამ სავარაუდოა, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ურთიერთქმედება ბაქტერიულ ვირულენტურ ფაქტორებს (მაგ., CagA, ურეაზა, VacA და babA2), გარემო ფაქტორებს (მაგ. სოციალურ-ეკონომიკური პირობები, კვება და ტოქსიკური ნივთიერებების ზემოქმედება) და მასპინძლის გენეტიკურ სუბსტრატებს

(მაგ., IL1B გენის კლასტერი და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α (TNF α) გენის პოლიმორფიზმი და მისთ.) შორის (El-Omar et al. 2000);

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებებსა და H. Pylori-ის შორის კავშირის დადასტურებამ ხელი შეუწყო ტენდენციის განვითარებას, რომ ამ სისტემის ორგანოთა ყველა პათოლოგია ახსნილიყო ამ ბაქტერიით ინფიცირებით. ასე, მაგალითად, იყო მცდელობა, რომ ეოზინოფილური ეზოფაგიტი, რომელიც წარმოადგენს იმუნური გენეზის პათოლოგიას, დაეკავშირებინათ H. Pylori-ულ ინფექციასთან. მეტა-ანალიზით გამოვლინდა საწინააღმდეგო ფაქტი, რომ H. pylori წარმოადგენს EoE-ის განვითარებისაგან ერთ-ერთი დამცავ ფაქტორს (Doulberis, Kountouras, and Rogler 2020). და ეს იმის ფონზე, რომ 2018 წელს, 23 ცენტრში ჩატარებულმა პროსპექტულმა, შემთხვევა-კონტროლის მეთოდით განხორციელებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ H. Pylori არ იყო ასოცირებული EoE-სთან, არც მოზრდილებში და არც ბავშვებში (Molina-Infante et al. 2018).

საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა განვითარებად ქვეყნებში საყლაპავის გავრცელებული დაავადებაა. ამჟამად, არ არსებობს გარკვეული მტკიცებულება, რომელიც აჩვენებს, რომ H. Pylori-ული ინფექცია ხელს უწყობს საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის სიხშირის ზრდას. 345 886 მონაწილეზე ჩატარებულმა 35 კვლევის მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ არ არსებობს დადასტურებული კავშირი საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასა და H. Pylori-ულ ინფექციას შორის (H. Gao et al. 2019). მეტიც, სხვა კვლევამ, რომელიც მოიცავდა საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის 95 პაციენტს, აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი კავშირი საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასა და H. Pylori-ულ ინფექციას შორის (H. Pylori-ის არსებობის დადასტურება ხდებოდა პაციენტების კუჭის ბიოფტატების გამოკვლევით (Poyrazoglu, Dulger, and Gultepe 2017).

ზოგიერთმა კვლევამ შემოგვთავაზა განსხვავებული კავშირი H. Pylori-სა და გასტროეზოფაგურ რეფლუქსურ დაავადებას (GERD) შორის. GERD-ით პაციენტების ანალიზმა აჩვენა H. Pylori-ული ინფექციის უფრო მაღალი გავრცელება პეპტიური წყლულის მქონე პაციენტებში (Jie, Qinghong, and Zhitao 2019) ამის საპირისპიროდ, GERD-ით დაავადებული 124 პაციენტის პროსპექტულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ H. Pylori-ული ინფექცია თანხვედნილია საყლაპავზე კუჭის სიმჟავის ექსპოზიციის შემცირებასთან, საყლაპავის ქვემო სფინქტერის წნევის გაძლიერებასთან

და საყლაპავის პერისტალტიკის გაუმჯობესებასთან. ამრიგად, H. pylori შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც GERD-ის განვითარებისაგან დამცავი ფაქტორი (L. Liu et al. 2018). ამასთანავე, სხვა კვლევების შედეგები მიუთითებს, რომ H. pylori-ის ერადიკაციამ არ გაზარდა GERD-ის სიხშირე (Niknam et al. 2022).

ასევე, მეტა-ანალიზის საფუძველზე, გამოთქმული იქნა ვარაუდი, რომ H. pylori-ულმა ინფექციამ შეიძლება შეასრულოს დამცავი როლი და მონაწილეობდეს ნაწლავის ანთებით დაავადების (IBD) განვითარების პრევენციაში (Imawana 2020), ანალოგიური დასკვნის საშუალებას იძლევა სხვა კლინიკური კვლევების სხვა მეტა-ანალიზი (კვლევები ჩატარებულ იქნა 1,748 ინდივიდზე), სადაც ნაჩვენებია კავშირი CagA სეროპოზიტიურობასა და IBD-ის დაბალ შანსებს შორის (Tepler et al. 2019).

ყოველივე ზემოაღნიშნული მიუთითებს, რომ H. Pylori-ული ინფექციის ეფექტი საყლაპავის დაავადებებზე კერძოდ, და კუჭ-ნაწლავის სხვა პათოლოგიებზე, ზოგადად, საჭიროებს შემდგომ შესწავლას.

2.2 H. Pylori და ექსტრაგასტრული დაავადებები

2.2.1. ნევროლოგიური დაავადებები

აღცქეიმერის დაავადება, როგორც სპეციფიკური ნერვული დაავადება, რომელიც ხასიათდება ნეიროდეგენერაციით, ასევე გამოკვლეულია H. Pylori-ულ ინფექციასთან შესაძლო კავშირთან მიმართებით (Beydoun et al. 2018). ნაჩვენებია პირდაპირი კავშირი აღცქეიმერის დაავადების გამო სიკვდილიანობასა და H. Pylori სეროპოზიტიურობას შორის (Katsinelos et al. 2019).

პარკინსონის დაავადება არის მეორე ყველაზე გავრცელებული ნეიროდეგენერაციული დაავადება მსოფლიოში. მიუხედავად იმისა, რომ პარკინსონის დაავადების პათოგენეზი გაურკვეველი რჩება, პროსპექტულ კოჰორტულ კვლევით დადასტურდა, რომ H. Pylori-ის ერადიკაციით უმჯობესდება მისი კლინიკური მიმდინარეობა. H. Pylori-ის ერადიკაციამ არა მხოლოდ გაზარდა დღის ნორმალური მოტორული ფუნქციის დრო, არამედ გააუმჯობესა კუჭ-ნაწლავის ფუნქცია და შეამცირა დაღლილობის სიმპტომები (Lolekha, Sriphanom, and Vilaichone 2021). 13 კვლევის მეტა-ანალიზმა ასევე დაადგინა, რომ H. Pylori-ული ინფექცია

მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული წამლის არასასურველ რეაქციასთან, ლევოდოპას ექვივალენტის მაღალ დღიურ დოზასთან და უფრო მძიმე მოტორულ სიმპტომებთან პარკინსონის დაავადებით შეპყრობილ პაციენტებში (Zhong et al. 2022)

აღწერილობითმა ანალიზურმა ჯვარედინმა სექციურმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა ირანში, აჩვენა, რომ *H. Pylori* დაკავშირებული იყო მოუსვენარი ფეხების სინდრომის (restless legs syndrome-RLS) ეტიოლოგიასთან. *H. Pylori* ინფექციის მიერ გამოთავისუფლებული პროანთებითი ციტოკინები, როგორიცაა IL-6, ნაჩვენებია, რომ ზრდის ჰეპციდინის წარმოებას, რომელიც გავლენას ახდენს რკინის ტრანსპორტზე ჯანმრთელ ადამიანში, რაც, თავის მხრივ, იწვევს რკინის დეფიციტს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და ხელს უწყობს მოუსვენარი ფეხების სინდრომის განვითარებას (Rezvani, Sayadnasiri, and Rezaei 2018).

მიჩნეულია, რომ გაფანტული სკლეროზის ეტიოლოგია წარმოადგენს გარემო და გენეტიკური ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედების შედეგს. მიუხედავად იმისა, რომ *H. Pylori*-ის იდენტიფიცირება მოხერხდა მრავლობითი სკლეროზით დაავადებული პაციენტების ნაწილში (Cossu, Yokoyama, and Hattori 2018). დასავლეთის ქვეყნებში ჩატარებული კვლევების მეტა ანალიზმა აჩვენა, რომ *H. Pylori*-ის არსებობა უარყოფით კორელაციაში იყო მრავლობითი სკლეროზის განვითარებასთან (Jaruvongvanich et al. 2016).

გიენ-ბარეს სინდრომი წარმოადგენს პერიფერიული ნერვის აუტოიმუნურ მადემიელინიზებელ დაავადებას, რომელიც ხშირად ვითარდება ბაქტერიული ინფექციის შემდეგ. კვლევების მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ არსებობს ინტენსიური კავშირი გიენ-ბარეს სინდრომის განვითარებასა და *H. Pylori*-ის ანტისხეულებს შორის, განსაკუთრებით ცერებროსპინალურ სითხეში, რაც მიუთითებს *H. Pylori*-ის მნიშვნელოვან როლზე გიენ-ბარეს სინდრომის პათოფიზიოლოგიაში (Dardiotis et al. 2020).

ლიტერატურაში არის კვლევები, რომლებიც აღნიშნავენ კორელაციას *H. Pylori* ინფექციასა და ინსულტს შორის; თუმცა, 2013 წელს, ინსულტის მქონე 9885 სუბიექტზე ჩატარებული პროსპექტული კოჰორტული კვლევის ანალიზით, Chen-მა და თანაავტორებმა არა მხოლოდ დაადასტურეს, რომ *H. Pylori*-ით ინფიცირებულ პაციენტებში არ იზრდება სიკვდილიანობა, არამედ მეტიც, დაადგინეს, რომ

რეალურად H. Pylori-ით ინფიცირებულ ადამიანებში ინსულტით სიკვდილობა უფრო დაბალია, ვიდრე საერთო პოპულაციაში (Y. Chen, Segers, and Blaser 2013).

მაგრამ, მოგვიანებით ჩატარებული მეტანალიზით, Wang-მა და თანაავტორებმა (Z. W. Wang et al. 2012) აჩვენეს, რომ ქრონიკული H. Pylori-ული ინფექცია და CagA-დადებითი შტამების არსებობა იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორები იშემიური ინსულტისთვის. გამომწვევი პათოგენური მექანიზმი ჯერ არ არის ცნობილი, მაგრამ დაშვებულია ჰიპოთეზა, რომ H. Pylori ზრდის ანთების რიგი შუამავლების ექსპრესიას და ააქტიურებს თრომბოციტებსა და კოაგულაციაში ჩართულ ფაქტორებს (Álvarez-Arellano 2014) და ამ გზით ზრდის ინსულტის განვითარების რისკს.

2.2.2. საშარდე სისტემის დაავადებები

H. Pylori მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული იმუნოგლობულინ A (IgA) ნეფროპათიასთან, მემბრანულ ნეფროპათიასთან, შონლეინ-ჰენოხის პურპურულ ნეფრიტთან, დიაბეტურ ნეფროპათიასთან და საშარდე სისტემის სხვა დაავადებებთან (MORIYAMA et al. 2006) (Jianzhong Zhang et al. 2013). კვლევამ აჩვენა, რომ H. Pylori წარმოადგენს თირკმელების დაზიანების რისკის ფაქტორს H. Pylori (+) პეპტიური წყლულის მქონე პაციენტებში. ასეთ პირებში H. Pylori-ს ერადიკაციამ შეიძლება შეამციროს თირკმლის დაზიანების განვითარების რისკი და თავიდან ააცილოს პაციენტს ქრონიკული პროცესების განვითარება (Pan et al. 2019).

სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ H. Pylori-ულმა ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს კუჭ-ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ძლიერი იმუნური პასუხი და შედეგად წარმოშობილი

IgA -თი ითამაშოს პათოგენური როლი ნეფროპათიის განვითარებაში, რომელიც ეფუძნება თირკმლის მილაკების დაზიანებას (Zhu et al. 2016)

2.2.3. რეპროდუქციული სისტემის დაავადებები

კვლევებმა აჩვენა, რომ ნაყოფიერების პრობლემების მქონე მამაკაცებში H.pylori-ის გავრცელება გაცილებით მაღალი იყო (Figura et al. 2002). სხვა კვლევამ ვერ გამოავლინა კავშირი პროსტატის კიბოს განვითარების რისკსა და H. Pylori-ით

ინფიცირებულ, პეპტიკური წყლულოვანი დაავადების არსებობას შორის (Fang et al. 2020). დღეისათვის აღიარებულია საჭიროება, რომ აქტიურად გაგრძელდეს პროსტატის კიბოს, პროსტატის კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასა და H. Pylori-ულ ინფექციას შორის ურთიერთობათა შემდგომი კვლევა (Al-Marhoon et al. 2015).

კვლევამ აჩვენა, რომ Hyperemesis gravidarum - ორსულთა მდგომარეობა, რომელიც ხასიათდება ხასიათდება გადაჭარბებული ღებინებით და ძლიერი გულისრევით, და რომელიც იწყება ორსულობის 22-ე კვირის დასრულებამდე (ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია, 2016), თანხვედნილია დაავადებული ქალების კუჭში H.pylori-ის უფრო მაღალი გავრცელებით და მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაციით შრატში H. Pylori-ის დონესა და Hyperemesis gravidarum-ის სიმპტომებს შორის (Bustos, Venkataramanan, and Caritis 2017).

2.2.4. დერმატოლოგიური დაავადებები

ალოპეცია არეატა (Alopecia areata) არის ანთებითი ალოპეცია, რომელიც გამოწვეულია იმუნიტეტით დაქვეითებით. ის შეიძლება გამოვლინდეს ყველა ასაკობრივ და ეთნიკურ ჯგუფში. შემთხვევა/კონტროლის პრინციპით განხორციელებულმა კვლევამ. რომელიც ჩატარდა 162 პირზე, აჩვენა, რომ H. Pylori-ულ ინფექციას შესაძლოა ჰქონდეს პათოგენური ეფექტი ალოპეცია არეატაზე (Behrangi et al. 2017).

11-მა კვლევამ აჩვენა, რომ H. Pylori ასევე ასოცირდება ფსორიაზისთან და რომ H. Pylori (+) ინდივიდებში ფსორიაზის გავრცელების არე და სიმძიმე ფასდებოდა უფრო მაღალი ქულით (PASI), ვიდრე H. Pylori (-) ინდივიდებში (M. Yu et al. 2019). თუმცა, პოპულაციაზე დაფუძნებულმა კოჰორტულმა კვლევამ არ დაადასტურა აღნიშნული კორელაცია H. Pylori-სა და ფსორიაზს შორის (Wu et al. 2020). ამგვარად, საჭიროა მეტი გამოკვლევა ფსორიაზსა და H.pylori-ს შორის კავშირის დასადგენად.

27 კვლევის მეტა-ანალიზმა დაადასტურა, რომ H. pylori დაკავშირებული იყო როზაცეას განვითარებასთან, კერძოდ და H. Pylori-ით ინფიცირებულ პირებს ჰქონდათ როზაცეას განვითარების უფრო მაღალი რისკი (Yang 2018).

ასევე ნაჩვენებია კიდევ ერთი გავრცელებული დერმატოლოგიური დაავადების - ურტიკარიის კავშირი H. Pylori-თან. ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ქრონიკული

ჰინჭრის ციების მქონე პირებში H. Pylori-ის ანტიგენების დონე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში. კონტროლში H. Pylori-ის ერადიკაციამ პაციენტებს თავიდან ააცილა გართულებების სიმპტომები (Erdem 2018).

2.2.5. ჰემატოლოგიური დაავადებები

აღმოჩნდა, რომ H. Pylori-ული ინფექცია მჭიდროდ არის დაკავშირებული MALT ლიმფომასთან. H. Pylori-ით ინდუცირებულ T უჯრედებს შეუძლია ხელი შეუწყოს მაკროფაგების APRIL (A proliferation-inducing ligand) სეკრეციას, რომელიც არის მნიშვნელოვანი ციტოკინი, და რომელიც ხელს უწყობს MALT ლიმფომის პროგრესირებას (Planelles et al. 2008b), (Y. Zhang et al. 2015b).

H. Pylori-მ ასევე შეიძლება პირდაპირ გადაიყვანოს Cag A პროტეინი B უჯრედებში, რაც იწვევს Bcl-2 ექსპრესიის გაზრდას, უჯრედგარე სიგნალით რეგულირებულ კინაზას გააქტიურებას და აპოპტოზის ინჰიბირებას, რაც საბოლოოდ ხელს უწყობს MALT ლიმფომის პროგრესირებას (Kuo et al. 2014). გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ Cag A(+) და H. Pylori-ით ინფიცირებულ პაციენტებში მნიშვნელოვნად შენედა MALT ლიმფომის პროგრესი მას შემდეგ რაც ჩატარდა H. Pylori-ის ერადიკაციული თერაპია (Bautista-Quach et al. 2012), (Zullo et al. 2014).

სხვადასხვა კვლევით ნაჩვენები იქნა, რომ H. Pylori-ული ინფექცია იწვევს IDA-ს (iron deficiency anemia). მასტრიხტის III ევროპული გაიდლაინები უცნობი სარკოპენიური ანემიის მქონე ადამიანებისთვის რეკომენდაციას უწევს H. Pylori-ული ინფექციის ტესტირებას და დადასტურების შემთხვევაში ერადიკაციული თერაპიის ჩატარებას (P Malfertheiner et al. 2007), (Flores et al. 2017)

დადგენილია, რომ CagA ცილას შეუძლია მნიშვნელოვნად შეცვალოს რკინის მეტაბოლიზმი H. Pylori-ით ინფიცირებული ადამიანების კუჭის ადენოკარცინომის უჯრედებში, რასაც მოსდევს ტრანსფერინის ენდოციტოზი და რკინის შეწოვის გაზრდა. ცნობილია, რომ ვიტამინი B12-ის შეწოვის ნაკლებობა ხელს უწყობს პერნიციულ ანემიას და H. Pylori ასევე თამაშობს როლს ამ პროცესში, კერძოდ, H. Pylori-ული ინფექცია ცვლის კუჭშიდა pH-ს, რაც იწვევს ვიტამინ B12-ის მალაბსორბციას (Cohen 2000).

ასევე გამოკვლეულია *H. pylori*-ის როლი იდიოპათიური ან იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურის განვითარებაში (ITP). ექვსი კვლევის მეტა-ანალიზმა (კვლევებში ჯამურად 241 პაციენტი მონაწილეობდა), დაამტკიცა, რომ *H. Pylori*-ის ერადიკაცია ეფექტური მკურნალობაა ITP-ის მქონე პაციენტებისთვის (Kim et al. 2018).

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, რომელიც ხასიათდება როგორც ვენური, ასევე არტერიული თრომბოზებით და ხშირად იწვევს აბორტებს, ნაადრევ მშობიარობას და პრეკლამფსიას, *H. pylori*-ის ერადიკაციის შემდეგ ქრება (Cicconi et al. 2001).

2.2.6. ოფთალმოლოგიური დაავადებები

გლაუკომა მთელ მსოფლიოში სიბრმავის წამყვანი მიზეზია. მეტა-ანალიზმა, რომელიც მოიცავდა 15 კვლევას და 2,664 მონაწილეს, დაადგინა, რომ არაჰეტეროგენული გლაუკომა დაკავშირებულია *H. Pylori*-ულ ინფექციასთან (Doulberis et al. 2020).

H. Pylori-ის ერადიკაციული თერაპიიდან 2 თვის შემდეგ დაფიქსირდა თვალშიგა წნევის მნიშვნელოვანი ($p=0.005$) დაქვეითება, რაც მიუთითებს, რომ *H. Pylori*-ის ერადიკაციამ შეიძლება დადებითი როლი შეასრულოს გლაუკომის მკურნალობაში (Ala et al. 2020).

მეტა-ანალიზმა, ასევე, აჩვენა *H. Pylori*-ის უფრო მაღალი პრევალენტობა ცენტრალური სეროზული ქორიორეტინოპათიის (CSR) მქონე პაციენტებში (Bagheri et al. 2017).

2.2.7. კარდიოვასკულური დაავადებები

გამოკვლეულ იქნა *H. Pylori*-ული ინფექციის კავშირი კორონარული არტერიების დაავადებებთან. ნაჩვენებია, რომ *H. Pylori*-ით ინფიცირებულ პაციენტებში, რომელთა შრატშიც აღინიშნება Cag A (+), იზრდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების, კერძოდ კი გულის კორონარული დაავადების რისკი (Sharma 2015).

მექანიზმები, რომელიც ამ დროს ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის განვითარებას, მოიცავს COX1/2-ის გამოყოფას სისხლძარღვთა ენდოთელიუმიდან, რაც ასტიმულირებს თრომბოქსან A2(TXA2) და პროსტაგლანდინის სინთეზს, რაც ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციის ინდუქციას. გარდა ამისა, H. Pylori ათავისუფლებს ბევრ ციტოკინს, მათ შორის ინტერლეიკინ-6-ს (IL-6), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს (TNF-), ინტერლეიკინ-1-ს (IL-1) და თავისუფალ რადიკალებს, რაც იწვევს ოქსიდაციურ სტრესის და ათეროსკლეროზის განვითარებას (Guo 2007) (Félétou, Huang, and Vanhoutte 2011). მეტა-ანალიზმა, რომელიც მოიცავდა 20000-ზე მეტი სუბიექტს და 26 კვლევას, აჩვენა, რომ H. Pylori წარმოადგენს მიუკარდიუმის ინფარქტის რისკ-ფაქტორს, მათ შორის ახალგაზრდა პაციენტებშიც (J. Liu, Wang, and Shi 2015). აღნიშნულიდან გამომდინარე, H. Pylori-ის ერადიკაციული თერაპია რეკომენდებულია, როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მეორადი პრევენციის შესაძლო სტრატეგია (Zuin et al. 2016).

სხვა კოჰორტულმა კვლევამ, რომელიც მოიცავდა 12,836 მონაწილეს, აჩვენა, რომ H. Pylori-მ ასევე შეიძლება მნიშვნელოვნად გაზარდოს საძილე არტერიების ათეროსკლეროზის განვითარების რისკი 50 წლამდე ასაკის ჩინელ მამაკაცებში (L. Zhang et al. 2019).

ასევე ნაჩვენებია იქნა, რომ ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება (NAFLD), რომელიც ასოცირებულია H. Pylori-ულ ინფექციასთან, ზრდის საძილე არტერიაში ათეროსკლეროზული ფოლაქების წარმოქმნის რისკს (L.-Y. Yu et al. 2019).

პოტენციური კოფაქტორების კორექციის შემდეგ, კვლევამ, რომელიც მოიცავდა კვლევის 5,168 მონაწილეს, გამოავლინა კავშირი მაღალ არტერიულ წნევასა და H. Pylori-ს შორის, კერძოდ, ნაჩვენებია იქნა, რომ H. Pylori დაკავშირებულია ჰიპერტენზიის გაზრდილ რისკთან (95% CI = 1.04 -1.46; OR = 1.23) (Wan et al. 2018).

2.2.8. ენდოკრინული და მეტაბოლური დაავადებები

როგორც 9,559 ინდივიდზე ჩატარებული კვლევების მეტა-ანალიზმა დაადგინა, რომ H. Pylori-ით ინფიცირებულ პირებს აქვთ დიაბეტის უფრო მაღალი რისკი. გეოგრაფიული რეგიონების მიხედვით ჩატარებულმა პოპულაციების ანალიზმა აჩვენა, რომ H. Pylori-ით ინფიცირებულ აზიურ პოპულაციაში დიაბეტის

განვითარების რისკი ოდნავ მაღალი იყო, ვიდრე სხვა პოპულაციებში (Mansori et al. 2020). ამის საპირისპიროდ, ჯვარედინმა კვლევამ აჩვენა, რომ კორელაცია H. Pylori-სა და დიაბეტს შორის არ არის მნიშვნელოვანი, თუმცა H. Pylori შეიძლება დაკავშირებული იყოს დიაბეტის გაზრდილ რისკთან ჩინელ ქალებში (Man et al. 2020).

დღეისათვის სიმსუქნე, ისევე როგორც დიაბეტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის უმნიშვნელოვანეს პრობლემად იქცა. H. pylori-ის გავლენა სიმსუქნეზე ან ჭარბ წონაზე ჯერ კიდევ გაურკვეველია. მეტა-ანალიზმა, რომელიც მოიცავს 22 სტატიას და 178,033 პირის გამოკვლევას, აჩვენა, რომ H. pylori-ული ინფექცია შეიძლება წარმოადგენდეს სიმსუქნის რისკის გაზრდის ერთ-ერთ ფაქტორს (OR = 1.2) (X. Xu et al. 2019). თუმცა, სხვა, რეტროსპექტულმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა ჩინურ პოპულაციაში, ვერ დააფიქსირა კავშირი H. Pylori-სა და სიმსუქნეს ან ჭარბ წონას შორის (P = 0.321) (M.-Y. Xu et al. 2017).

H. Pylori-ის კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებთან (AITDs) (Autoimmune thyroid diseases) ასევე საჭიროებს დამატებით კვლევას. 15 სტატიის მეტა-ანალიზმა, რომელიც მოიცავდა 3046 შემთხვევას, აჩვენა, რომ H. Pylori დადებითად იყო დაკავშირებული HT -სთან (Hashimoto thyroiditis) და GD-თან (Graves disease) (HT: 95% CI: 1.44–3.23, OR = 2.16; GD: 95% CI: 1.68–4.61, OR = 2.78), ხოლო CagA (+) H. pylori დადებითად იყო დაკავშირებული AITD-თან (95% CI: 1.07–3.70, OR = 1.99) (Hou et al. 2017).

2.2.9. ალერგიული დაავადებები

ლიტერატურაში, არაერთმა კვლევამ და მეტაანალიზმა გამოავლინა უკუპროპორციული დამოკიდებულება H. Pylori -ულ ინფექციასა და ასთმას შორის მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში (Q. Wang, Yu, and Sun 2013); (X. Zhou, Wu, and Zhang 2013).

Blaser-მა და თანაავტორებმა აჩვენეს უკუპროპორციული კავშირის არსებობა H. Pylori-ულ ინფექციასა და ასთმის ან სხვა ალერგიული დაავადებების განვითარებას შორის, განსაკუთრებით ბავშვებში და ახალგაზრდებში (M. J. Blaser, Chen, and Reibman 2008). მათ აჩვენეს, რომ H. Pylori-ის შეუძლია თითქმის მთლიანად დაიცვას სასუნთქი გზები ჰიპერრეაქციულობისგან, ბრონქო-ალვეოლური ეოზინოფილიისა და ფილტვის

ანთებისგან. მაგრამ ეს დაცვა, რომელიც ძლიერ არის დამოკიდებული მარეგულირებელ T (Treg) ლიმფოციტებზე, შეიძლება დაირღვეს (მოიშალოს) ანტიბიოტიკოთერაპიით H. Pylori -ული ინფექციის სრული ერადიკაციით (Y. Chen 2007).

H. Pylori-ულ ინფექციასა და ალერგიას შორის კავშირის გაანალიზებისას მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული „ჰიგიენური ჰიპოთეზა“ და ალერგიული დაავადებების შემცირებული პრევალენსი შინაური ცხოველების მფლობელებში. ფაქტობრივად, H. Pylori-ული ინფექცია დაკავშირებულია ცუდ ჰიგიენასთან, ხალხმრავლობასთან და დაბალ სოციალურ-ეკონომიკურ მდგომარეობასთან. ცუდმა ჰიგიენური პირობებმა და დაბალმა სოციალურ-ეკონომიკურმა მდგომარეობამ, შინაური ცხოველების ყოლასთან ერთად, შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ბაქტერიების ან ანტიგენების ზემოქმედება, რაც შეიძლება გახდეს ალერგიული დაავადებების რისკის შემცირების საფუძველი. ამიტომ, H. Pylori-ულ ინფექციასა და ალერგიას შორის კავშირის დადგენის მიზნით ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევების ინტერპრეტაციისას, შესაძლო დამაბნეველი ფაქტორები უნდა იქნას გათვალისწინებული სავარაუდო მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შესახებ დასკვნების გაკეთებამდე (Molina-Infante et al. 2018).

2.2.10. რესპირატორული დაავადებები

H. Pylori-მ ასევე შეიძლება ხელი შეუწყოს ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) პროგრესირებას. H. Pylori (+) სუბიექტების სოციოეკონომიკური მდგომარეობა არის COPD-ის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პროგნოზული მაჩვენებელი (Sze et al. 2015). კოჰორტულმა კვლევამ, რომელშიც მონაწილეობა მიიღო 3,619 სუბიექტმა, აჩვენა, რომ არც H. Pylori-ული ინფექცია და არც მისი ერადიკაციული მკურნალობა არ იყო დაკავშირებული COPD-ის პროგრესირებასთან ან ფილტვების დისფუნქციასთან. ამდენად, H. Pylori შეიძლება არ იყოს მნიშვნელოვანი რისკ ფაქტორი ფილტვის დისფუნქციის და/ან COPD-ის განვითარებისათვის (H. Y. Lee et al. 2020).

გამოთქმულია ვარაუდი, რომ H. Pylori-ული ინფექცია, შესაძლოა ასევე დაკავშირებული იყოს COVID-19-თან. ახალი კვლევები მიუთითებს, რომ H. Pylori-ით

ინფიცირებული ადამიანები შესაძლოა უფრო დაუცველები იყვნენ COVID-19-ის მძიმე ფორმების მიმართ (Balamtekin et al. 2021).

კვლევებმა აჩვენა, რომ *H. Pylori*-ის ისეთი ცილა, როგორიცაა VacA, გვხვდება ფილტვის ბიოფსიის ნიმუშებში და ფილტვის კიბოს ბრონქოალვეოლურ ლავაჟში. ამ პროტეინს შეუძლია გააუარესოს სასუნთქი გზების დაავადებათა მიმდინარეობა, ხელი შეუწყოს *H. Pylori*-ული ინფექციის ანთებით სტატუსის გაძლიერებას (ანტი-*H. Pylori* IgG-ის და IgM-ის ინდუქციით და B უჯრედების რეკრუტირებით) და საბოლოოდ დააჩქაროს ფილტვის კიბოს გაჩენა. გარდა ამისა, *H. Pylori*-ს ერადიკაცია მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული ფილტვის კიბოს მარკერის - CEA-ს შემცირებასთან. ეს მიუთითებს, რომ *H. Pylori*-ის ერადიკაციის ჩართვა ფილტვის კიბოს მკურნალობის კომპლექსი, შეიძლება სასარგებლო იყოს (M.-Y. Xu et al. 2018).

2.2.11. სხვა დაავადებები

აღსანიშნავია *H. Pylori*-ის კვლევა ხორხის კიბოს მქონე პაციენტებში. პროსპექტულმა კონტროლირებადმა კვლევამ აჩვენა, რომ *ureA* გენ-დადებითი ხორხის კიბოს შემთხვევაში, 75-დან 46.7-49.3% *H. Pylori CagA* ასევე დადებითი იყო. ნაჩვენები იქნა, რომ *CagA* გენი ხორხის კიბოში მნიშვნელოვნად ამცირებს გადარჩენის მაჩვენებელს და ზრდის რეციდივის რისკს (Burduk 2013).

ზოგიერთმა კვლევამ გამოავლინა კავშირი პირის ღრუს დაავადებებსა და *H. Pylori*-ულ ინფექციას შორის (Okuda et al. 2000). *H. Pylori*-ით ინფიცირებულ 54 სუბიექტიდან 12-ში *H. Pylori* აღმოჩენილ იქნა დენტალურ ნადებში. მეტიც, კვლევამ აჩვენა, რომ ზოგიერთ ორალურ ნიმუშში გამოვლენილ იქნა *H. Pylori ureA* გენი, ხოლო პირის ღრუში ინფექციის პირველად მასპინძლად იდენტიფიცირებული იქნა კბილის პულპა. გამოთქმულ იქნა მოსაზრება, რომ *H. Pylori*-ის არსებობა შეიძლება საზიანო იყოს პირის ღრუს გარემოსთვის.

მორეციდივე ავთოზური სტომატიტი (RAS) განიხილება, როგორც განმეორებადი მტკივნეული წყლულოვანი დაავადება, რომელიც რეგულარულად აზიანებს პირის ღრუს ლორწოვანს (Y. Gao, Gupta, and Abdalla 2021).

აღწერილ იქნა RAS-ის შემთხვევა 24 წლის ისტორიით, რომელიც განიკურნა H. Pylori-ს მკურნალობის შემდეგ, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ H. Pylori-ის ერადიკაცია შესაძლოა პერსპექტიული აღმოჩნდეს RAS-ის კომპლექსურ თერაპიაში.

2.2.12. ჰეპატობილიარული დაავადებები

მას შემდეგ, რაც Chang-მა თანაავტორებთან ერთად, 1996 წელს შემთხვევით აღმოაჩინა H. Pylori ქოლეცისტიტით დაავადებული პაციენტის ნაღვლის ბუშტის ლორწოვან გარსში (Kawaguchi et al. 1996a), გამოჩნდა კვლევები, რომლებშიც აღწერილი იყო Helicobacter-ის სხვადასხვა სახეობების არსებობა ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში, ნაღვლის კენჭსა და ნაღველში (Apostolov et al. 2005); (D.-F. Chen 2007).

ამავე დროს აქტიურად მიმდინარეობდა ჰელიკობაქტერიების კვლევა ექსპერიმენტულ მოდელებში. ნაღვლის ბუშტისგან გამოყოფილ იქნა Helicobacter aurati, Helicobacter pullorum (Patterson et al. 2000), Helicobacter bizzozeronii, Helicobacter canis (HANNINEN et al. 1996), Helicobacter felis (PASTER et al. 1991), Helicobacter cholecystus, (Franklin et al. 1996). ენტეროჰეპატური ჰელიკობაქტერიები, როგორცაა H. hepaticus და H. bilis, რომლებიც ლაბორატორიულად პირველად იქნა აღმოჩენილი მღრღნელებში, ითვლება ნორმალური ფლორის კომპონენტებად (Yakoob et al. 2011a). მაგრამ, მათმა გაძლიერებულმა კოლონიზაციამ წვრილ ნაწლავში, მსხვილ ნაწლავში და ჰეპატობილიარული სისტემაში, შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული აქტიური ჰეპატიტი, ტიფლოკოლიტი (იმუნოკომპეტენტურ თაგვებში), ასევე - ღვიძლის კარცინომა (J G Fox et al. 1994); (J G Fox et al. 1996b); (Kullberg et al. 1998); (J G Fox and Lee 1997). ქრონიკული ჰეპატიტის მქონე თაგვებში ასევე გამოვლინდა H. bilis-ის გაზრდილი კოლონიზაცია (James G Fox et al. 2004).

მაგრამ ყველაზე ხშირად, ისე, როგორც კუჭ-ნაწლავის დაავადებებთან, ნაღვლის გზების დაავადებებთანაც ასოცირდება H. Pylori (Lacy and Rosemore 2001); (L. Wang et al. 2021a).

H. Pylori-ის გავრცელება ადამიანის ნაღვლის გზებში მერყეობს 30%-დან 70%-მდე (Rudi et al. 1999); (Abayli et al. 2005); (Bulajic et al. 2002). H. Pylori აღმოჩენილ იქნა ქრონიკული ქოლეცისტიტით, პირველადი სკლეროზული ქოლანგიტით და ღვიძლის პირველადი კარცინომით დაავადებულ პაციენტებში (Messini 2003); (Leong and Sung

2002). გამოთქმულია მოსაზრება, რომ *H. Pylori* იწვევს უჯრედების უფრო მაღალ პროლიფერაციას ნაღვლის ბუშტში (Randi, Franceschi, and La Vecchia 2006).

ჰეპატობილარიული ტრაქტში *Helicobacter*-ების არსებობის კვლევის ინტენსივობის ზრდა დაკავშირებულია PCR მეთოდის ფართოდ დანერგვასთან. მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში, ჰელიკობაქტერიის DNA გამოვლენილ იქნა ადამიანის ნაღველში, ღვიძლისა და ნაღვლის სადინარების ქსოვილებში, მათ შორის პირველადი ბილარიული ციროზის დროს (Lin et al. 1995); (Kawaguchi et al. 1996b); (H. O. Nilsson et al. 2000); (Matsukura et al. 2002). ამასთანავე, *Helicobacter*-ების სპეციფიკური 16S rRNA გენების, ასევე, *H. Pylori*-ის ურეაზა A გენის და 26K პროტეინის გენის არსებობა ნაჩვენებია იქნა იმ პაციენტების ნაღველშიც, რომლებსაც ქონდათ როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი ექსტრაჰეპატური დაავადებები (Kobayashi et al. 2005).

Silva-მ და თანაავტორებმა, 2003 წელს, PCR კვლევით დაადასტურეს ნაღვლის ბუშტში და ნაღველში *Helicobacter* -ის 16S rRNA გენების არსებობა (Silva et al. 2003). ამ ავტორების მიერ გამოკვლეულ იქნა 64 პაციენტი ბრაზილიიდან: 46 პაციენტი ნაღვლის კენჭებით და 18 პაციენტი ნაღვლის კენჭების გარეშე (ეს უკანასკნელი შეადგენდა საკონტროლო ჯგუფს). *Helicobacter*-ის DNA გამოვლინდა ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში და ნაღველში შემთხვევათა 31.3% -ში, ხოლო ნაღვლის კენჭებში - 42.9% -ში. საკონტროლო ჯგუფში *Helicobacter*-ის DNA გამოვლენილი არ იქნა. ამასთანავე, 16S rRNA გენების თანმიმდევრობა 99%-იან მსგავსებას ამჟღავნებდა *H. Pylori*-ის გენებთან.

აღსანიშნავია, რომ ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ *H. bilis* და *H. hepaticus* ანტისხეულების მნიშვნელოვნად მაღალი დონე - ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით (Ananieva et al. 2002). ამ ურეაზას წარმომქმნელმა ბაქტერიებმა შეიძლება გამოიწვიონ ქვების წარმოქმნა შარდოვანას ამიაკად ჰიდროლიზირებით, რაც ზრდის pH-ს და ხელს უწყობს მარილების დალექვას, რაც დასაბამს აძლევს შემდგომ ქვების წარმოქმნას (KAUFMAN et al. 1989), (Hammes et al. 2003). კვლევებით დადგენილია, რომ ურეაზადადებითი *Helicobacter*-ების ოთხივე სახეობას (*H. Hepaticus*, *H. Bilis*, *H. Pylori* და *H. Mustelae*) აქვს კალციუმის დალექვის უნარი (Belzer et al. 2006).

ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ურეაზადადებითი *Helicobacter*-ების სახეობებს, რომლებსაც შეუძლია ნაღვლის სადინარებში გადარჩენა ან კოლონიზაცია, შეუძლია

გამოიწვიოს ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნა, როგორც უშუალოდ მათი ურეაზული აქტივობით, ასევე ირიბად, იმუნური პასუხის თანმხლები (ანთებითი) რეაქციების საშუალებით. *H. Pylori*-ის DNA-ის იზოლირება ნაღვლის ბუშტის კენჭიდან ადასტურებს *Helicobacter*-ების პოტენციურ როლს ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიების განვითარებაში (Misra et al. 2007).

ნაღვლის ბუშტის კიბოს განვითარების ზუსტი მიზეზი უცნობია, თუმცა დადასტურებულია მისი ასოციაცია ქოლელითიაზთან და ქრონიკულ ქოლეცისტიტთან (Kapoor and McMichael 2003); (Kumar, Kumar, and Kumar 2006); (Tewari 2006). ნაღვლის ბუშტის ქრონიკული ანთება, რომელიც თანდართულია *Helicobacter* - ებით მიიჩნევა ნაღვლის ბუშტის კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორად (Mager 2006);

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად აღნიშნული ვარაუდისა, *Helicobacter*-ების პათოგენური როლი ჰეპატობილიარულ კანცეროგენეზში ბოლომდე არ არის გაშიფრული. არსებობს რამდენიმე მექანიზმი, რომლითაც *Helicobacter*-ს შეუძლია, მაგალითად, კუჭის კიბოს გამოწვევა. ერთ-ერთი მექანიზმი გულისხმობს თავისუფალი რადიკალების გაძლიერებულ წარმოქმნას, რაც იწვევს მასპინძელი უჯრედის მუტაციის სიხშირის ზრდას. ამ მექანიზმს ეწოდება "პერიგენეტიკური გზა" და გულისხმობს ტრანსფორმირებული მასპინძელი უჯრედის ფენოტიპის გამდიდრებას უჯრედის ადჰეზიური ცილის ცვლილებების საშუალებით. ასევე ნაჩვენებია, რომ *Helicobacter*-ი იწვევს ანთებას და ადგილობრივად სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ ალფას (TNF-ალფა) და ინტერლეიკინ-6.41-ის მატებას. მოსალოდნელი პერიგენეტიკური მექანიზმების მიხედვით, ანთებასთან ასოცირებულ სასიგნალო მოლეკულებს, როგორცაა, მაგალითად, TNF-ალფა, შეუძლია შეცვალოს კუჭის ეპითელური უჯრედების ადჰეზია და გამოიწვიოს მუტაციური ეპითელური უჯრედების დისპერსია - სიმსივნის სუპრესორული გენების დამატებითი მუტაციის გარეშე. ამ დროს ანტისხეულების პასუხები *Helicobacter* ცილებზე რჩება მაღალი (Trivett-Moore et al. 1997).

რამდენად ვითარდება ანალოგიური პროცესები *Helicobacter*-ებით ბილიარული სისტემის ინფიცირებისას, გამოკვლეული არ არის. მეტიც, გასათვალისწინებელია, რომ მხოლოდ *H. Pylori*-ის არსებობით არ შეიძლება აიხსნას არა თუ ნაღვლის ბუშტის კიბოს განვითარება, არამედ, ნაღველკენჭოვანი დაავადების

გაზრდილი სიხშირეც კი. მაგალითად, აფრიკაში *H. Pylori* ინფექციის სიხშირე მაღალია, თუმცა ნაღველკენჭოვანი დაავადება იშვიათია (Bulajic et al. 2002).

Helicobacter-ების სახეობები გამოვლინდა ნაღვლის გზების კიბოს მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად უფრო ხშირად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (Kobayashi et al. 2005); (Bulajic et al. 2002); (K. Fukuda 2002a). ნაჩვენებია, რომ ჰელიკობაქტერიის ბილიარული კოლონიზაცია უფრო ხშირია ნაღვლის ბუშტის კარცინომის მაღალი სიხშირის მქონე რეგიონებში, მაგალითად, დელიში (ინდოეთი), სადაც 100 000 ქალზე დაფიქსირდა ნაღვლის ბუშტის კიბოს 21,5 შემთხვევა, ასევე ყარაჩიში (პაკისტანი) - 100 000 ქალზე 13,8 შემთხვევა (Randi, Franceschi, and La Vecchia 2006). ამასთანავე, ნაღვლის ბუშტის კარცინომის მქონე პაციენტთა 93%-ს აღენიშნებოდა ნაღვლის ბუშტის კენჭები (Mohammad 2005).

ამასთანავე, ინდოეთში შემთხვევა-კონტროლის მეთოდით ჩატარებულმა სხვა კვლევამ ნაღვლის ბუშტის კიბოს დიაგნოზის მქონე 100 პაციენტში, ვერ იქნა აღმოჩენილი მტკიცებულება, რომ *H. Pylori*-ული ინფექცია ინდოელ ხალხში ნაღვლის ბუშტის კიბოს მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს (*Tsuchiya et al. 2018*).

კვლევამ, რომელიც ჩატარდა J.G. Fox-ის ჯგუფის მიერ, აჩვენა, რომ სპონტანურად ინფიცირებულ A/JCr შტამის თაგვებს (*H. Hepaticus*-ის პერორალური მიღების შემდეგ) განუვითარდათ ქრონიკული ჰეპატიტის აქტიური სიმპტომები. თუმცა, როდესაც თაგვებს უკეთდებოდათ *Helicobacter*-ის კულტურისა და ღვიძლის სუსპენზიის ნარევის ინიექცია, ქრონიკული ჰეპატიტის ფონზე მათ უვითარდებოდათ ჰეპატოცელულარული სიმსივნეები (J G Fox et al. 1996a) ვარაუდობენ, რომ *H. Hepaticus* ჯერ კოლონიზდება ნაწლავში და შემდეგ შეაღწევს ღვიძლში აღმავალი გზით, ნაღვლის სადინარის გავლით, და იწვევს ანთებით ცვლილებებს პორტულ ველებში (Philippe Avenaud et al. 2003), (K. Fukuda 2002b).

ჰელიკობაქტერიის კულტივაცია ძალიან რთულია. მაგალითად, *H. Hepaticus* იზოლირებული იყო თაგვების ღვიძლიდან მხოლოდ 11.5%-ში, მაშინ, როდესაც, PCR კვლევამ აჩვენა მათი არსებობა შემთხვევათა 66.6%-ში (J G Fox et al. 1996a). უნდა აღინიშნოს, რომ ჰელიკობაქტერიების კულტივაცია პაციენტებისაგან კიდევ უფრო წარუმატებელი აღმოჩნდა, მაშინ, როდესაც PCR-ზე დაფუძნებულმა კვლევებმა აჩვენა სხვადასხვა ჰელიკობაქტერიის DNA-ის არსებობა ბილიარულ ტრაქტში მათი სხვადასხვა პათოლოგიის დროს. აღნიშნული კვლევები ჩატარდა ბილიარული

პათოლოგიების ენდემურ ქვეყნებში, როგორცაა იაპონია, ჩინეთი, ტაივანი, ჩილე და ა.შ. (James G. Fox et al. 1998); (K. Fukuda 2002b); (Myung et al. 2000); (Matsukura et al. 2002); (Silva et al. 2003). მსგავსი კვლევა ჩატარდა უკრაინაშიც: ქრონიკული ქოლევსტიტის მქონე 22 პაციენტს აუღეს ნიმუშები ნაღვლის ბუშტის ყელის მიდამოდან. ჰელიკობაქტერიის DNA იდენტიფიცირება მოხდა 16 შემთხვევაში (73%) (Apostolov et al. 2005).

გარკვეულმა კვლევებმა აჩვენა კავშირი ჰელიკობაქტერიის DNA-სა და ჰეპატოცელულურ კარცინომას შორის (P Avenaud et al. 2000a); (H.-O. Nilsson et al. 2001); (Ponzetto et al. 2000). თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთ პაციენტს, ამავდროულად, ჰქონდა HBV ან HCV ინფექცია (Boutin et al. 2004); (Ito et al. 2004); (Ponzetto et al. 2000). ამასთანავე, HCV ინფექციის სხვადასხვა სტადიის მქონე პაციენტების მონაცემების შედარებამ აჩვენა, რომ ჰელიკობაქტერიის DNA-ის ექსპრესია იზრდება ღვიძლის დაზიანების სიმძიმის პარალელურად (Rocha et al. 2005) კავშირი ჰეპატოცელულურ კარცინომასა (HCC) და H. Pylori-ს შორის დადასტურებულია რამდენიმე კლინიკური კვლევის მიერაც (Okushin et al. 2018).

ჰიპოთეზას, რომ ჰელიკობაქტერია ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას, ამყარებს ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები. H. hepaticus-ით ინფიცირებულ A/JCr თაგვებში გამოვლინდა ორი ონკომარკერის - H19 ნაყოფსპეციფიური mRNA-ის და ნაწლავის ტრიფოლიის ფაქტორი 3-ის ექსპრესია. გარდა ამისა, ეს ონკომარკერები ინტენსიურად აქტიური იყო ჰეპატოცელულური დისპლაზიის მქონე თაგვებში (Boutin et al. 2004). ასევე ნაჩვენებია, რომ H. Hepaticus-ს შეუძლია გამოიმუშაოს ციტოლეტალური დისტანციური ტოქსინი (Cdt) (Young, Knox, and Schauer 2000), რომელიც გავლენას ახდენს უჯრედულ ციკლზე და იწვევს სიმსივნის განვითარებას.

იმის გათვალისწინებით, რომ ადამიანის ღვიძლისგან ბაქტერიების გამოყოფა და კულტივირება რთულია, ძნელია ზუსტად ვივარაუდოთ, თუ რომელი ტიპის ჰელიკობაქტერიის არსებობაზე მიუთითებს PCR კვლევის მეთოდით ღვიძლის სხვადასხვა დაავადებების დროს იდენტიფიცირებული DNA (ან RNA). უმეტეს შემთხვევაში იდენტიფიცირებულია 16S rRNA თანმიმდევრობა, რომელიც უფრო მეტად სპეციფიკურია კუჭის H. Pylori-სთვის (P Avenaud et al. 2000b); (D. M. de M. Queiroz and Santos 2001); (Verhoef et al. 2003a); (Ponzetto et al. 2000).

დადგენილია, რომ ახალშობილებს დაბადებისას ჰელიკობაქტერიები არ აქვთ. ინფიცირება ხდება ახალშობილობის პერიოდის სხვადასხვა სტადიაზე (Baldassarre et al. 2009); (Solnick et al. 2003).

ეს პოსტულატი ჩვეულებრივ ეხება კუჭ-ნაწლავის ინფიცირებას. რაც შეეხება ადამიანის ნაღველს, ნორმალურ პირობებში ის სტერილური რჩება შემდგომ პერიოდებშიც. ბაქტერიებს შეუძლიათ შეაღწიონ ნაღველის სადინარებში ნაწლავის ტრაქტიდან აღმავალი ან ჰემატოგენური გზების (ძირითადად პორტული ნაკადის) მეშვეობით (J. Y. Sung, Costerton, and Shaffer 1992); (J. Kordzaya 2000a).

ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება (NAFLD) წარმოადგენს ღვიძლის პარენქიმის დიფუზურ დაზიანებას, რომელიც გამოწვეულია მეტაბოლური სტრესით. 21 კვლევის მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ *H. Pylori*-ული ინფექცია არის ერთ-ერთი ფაქტორი, რომელიც ხელს უწყობს NAFLD-ის პროგრესს აზიურ პოპულაციაში (R. Liu et al. 2019). თუმცა, ჩინეთში ჩატარებული კვლევით არ დადასტურდა, რომ *H. pylori* წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს NAFLD-ისთვის (Fan et al. 2018). გამოითქვა მოსაზრება, რომ *H. Pylori*-ულმა ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს დაბალი ინტენსივობის სისტემური ქრონიკული ანთება, რაც ზრდის ანთებითი ციტოკინების კონცენტრაციას, როგორიცაა IL-6 და TNF- α , ასტიმულირებს IKK/NF-B-ს და იწვევს ინსულინისადმი რეზისტენტობას. *H. Pylori* ინფექციამ ასევე შეიძლება შეაჩეროს ლეპტინის გამოყოფა ცხიმოვანი ქსოვილიდან, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ღვიძლის სტეაროილ-CoA დენატურაციას, რითაც ხელს უწყობს ცხიმისა და VLDL-C -ის დეპონირებას ღვიძლის ქსოვილში. სხვა ჰიპოთეზის თანახმად, *H. Pylori*-ულმა ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს კუჭ-ნაწლავის ფლორის დისბიოზი, გაზარდოს შრატში ლიპოპოლისაქარიდების შემცველობა, დააჩქაროს სისტემური ანთებითი რეაქცია და გაზარდოს IL6-ის, TNF- α -ს და C-რეაქციული ცილის ექსპრესია, რაც იწვევს ლიპოპროტეინების აქტივობის შემცირებას, რასაც მოჰყვება დისლიპიდემია (Cheng et al. 2017).

ვირუსული ჰეპატიტის მიმდინარეობის დინამიკა ასევე დაკავშირებულია *H. Pylori*-ულ ინფექციასთან. Esmat-მა და მისმა თანაავტორებმა აღმოაჩინეს *H. Pylori*-ის CagA გენის არსებობა C ჰეპატიტის ვირუსით გამოწვეული ქრონიკული ჰეპატიტის მქონე პაციენტების ღვიძლის ნიმუშებში. შემდგომში მულტივარიაციულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ დადებითი ანტი-*H. Pylori*-ული ანტისხეული დამოუკიდებლად და

სარწმუნოდ იყო დაკავშირებული HCV ქრონიკული ჰეპატიტის მქონე პირებში განვითარებულ ციროზთან (D. M. M. Queiroz et al. 2006).

ასევე ნაჩვენებია იქნა კავშირი H. Pylori-სა და HBV -სთან დაკავშირებულ ღვიძლის დაავადებებს შორის. ჩინეთში ჩატარებული კვლევების მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ H. Pylori-ის პოზიტიურობის მაჩვენებელი ქრონიკულ HBV პაციენტებში 2,44 -ჯერ აღემატებოდა მის მაჩვენებელს ჯანმრთელ პირებში. ამასთანავე, H. pylori-ით ინფიცირების მაჩვენებელი იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ HBV-სთან დაკავშირებული ღვიძლის დაავადებები, დადებით კორელაციაში იყო დაავადების სიმძიმის მატებასთან (Juan Wang et al. 2016).

ამდენად, H. pylori-ულმა ინფექციამ შეიძლება ხელი შეუწყოს HBV-სთან დაკავშირებული ღვიძლის დაავადებების პროგრესირებას. მსგავსი მონაცემებია მოწოდებული H. Pylori-ულ ინფექციასა და HAV-ს შორის კავშირზე, თუმცა, კვლევის შედეგების ანალიზისას, თუ ჩამოვამორებთ ისეთ მონაცემებს, როგორებიცაა სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა და ასაკი, კორელაცია H. Pylori-სა და HAV-ს შორის სუსტდება (BinSaeed 2010).

არ არსებობს დადასტურებული კავშირი H. Pylori-ულ ინფექციასა და ნაღვლის ბუშტის პოლიპებს შორის. ორმა რეტროსპექტულმა კვლევამ აღნიშნული კავშირის თაობაზე აჩვენა ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები (M. Xu et al. 2018); (Jinshun Zhang et al. 2020).

ერთეული კვლევები მიუთითებს H. Pylori-ის შესაძლო როლზე პირველადი სკლეროზული ქოლანგიტისა (PSC) და პირველადი ბილიარული ქოლანგიტის (PBC) განვითარებაში (H. O. Nilsson et al. 2000); (Terjung and Spengler 2009); (Lleo et al. 2020).

Nilsson-მა და თანაავტორებმა შეაფასეს PBC -ით და PSC-ით დაავადებული პაციენტების ღვიძლის 24 ბიოფტატი და დაადგინეს, რომ H. Pylori-ის არსებობა დასტურდება 24-დან 20 პაციენტში (H. O. Nilsson et al. 2000). ავტორები ვარაუდობენ, რომ პათოგენური კავშირი H. Pylori-ულ ინფექციასა და ღვიძლის აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის შეიძლება იყოს მოლეკულური მიმიკრიის ფორმა H. pylori-სა და ღვიძლის ანტიგენებს შორის. ფაქტობრივად, ნაპოვნი იქნა მსგავსი ამინომჟავების თანმიმდევრობის ჰომოლოგია, ერთი მხრივ, მთავარ მიტოქონდრიულ აუტოეპითოპურ რეგიონს შორის (პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსის E2 ქვეგანყოფილებიდან) და, მეორე მხრივ, H. Pylori-ულ ურეაზას შორის. თუმცა, სხვა

ავტორები მიუთითებენ, რომ ამ ჰომოლოგიის არსებობა აუცილებლად არ გულისხმობს ჯვარედინ რეაქტიულობას (Bogdanos et al. 2004).

H. Pylori-ის DNA ვლინდება PSC პაციენტების ბილიარულ ეპითელიუმში (განსხვავებით საკონტროლო ჯგუფისაგან), რაც ადასტურებს ჰიპოთეზას, რომ ბილიარულმა რეფლუქსმა შეიძლება გამოიწვიოს ნაღვლის სადინარების პროქსიმალური ნაწილის H. Pylori-ით დაბინძურება, რაც შეიძლება ხელს უწყობდეს PSC-ის განვითარებას და/ან პროგრესირებას (Krasinskas et al. 2007).

PSC-ით დაავადებულ პაციენტებს ასევე შეიძლება აწუხებდეთ წყლულოვანი კოლიტი. ამიტომ, სავარაუდოა, რომ ასეთ პაციენტებში ნაწლავის ეპითელიუმის გაზრდილმა განვლადობამ შეიძლება ხელი შეუწყოს H. Pylori-ის ტრანსლოკაციას ჰეპატობილიარულ სისტემაში, რაც გამოიწვევს აუტოიმუნურ მექანიზმების ინდუქციას და PSC-ის პროგრესირებას (Casswall et al. 2010).

საზოგადოდ, მიჩნეულია, რომ კუჭისა და ნაწლავის ლორწოვანის განვლადობის გაზრდის გამო, H. pylori ანტიგენებს ძალუბთ გააღწიონ სისხლის ნაკადში და კარის ვენის საშუალებით შეაღწიონ ღვიძლში და გამოიწვიონ ღვიძლის დაზიანება.

ბევრი კვლევით დასტურდება კავშირი ღვიძლის არაალკოჰოლურ ცხიმოვან დაავადებასა (NAFLD) და H. pylori-ს შორის (C.-X. Chen et al. 2017); (Boutari, Perakakis, and Mantzoros 2018). ამასთანავე, ნაჩვენებია იქნა, რომ H. Pylori IgG დონე უფრო მაღალია ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების (NAFLD) მქონე პაციენტების შრატში, ვიდრე ღვიძლის ალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების (alcoholic fatty liver disease - AFLD) მქონე პაციენტების შრატში (Polyzos et al. 2011).

ყოველივე ზემოთქმულის საფუძველზე, შემუშავებულია ვარაუდი, რომლის თანახმადაც H. Pylori შეიძლება იწვევდეს ღვიძლის ანთებითი სტატუსის გაუარესებას, მიუხედავად ღვიძლის ძირითადი დაავადების ეტიოლოგიისა (Waluga et al. 2015); (Y. Fukuda et al. 2001).

აღნიშნულიდან გამომდინარე, გამოთქმულია მოსაზრება, რომ H. Pylori-ის ერადიკაციამ შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის (NASH) მკურნალობაში, ერთ-ერთი ანთებითი ციტოკინის, TNF α -ის შემცირების გზით, რომელიც, IL-1 β -სთან, IL-6-სთან და IL-8-სთან ერთად, ასევე პირდაპირ კავშირშია NASH-ის ეტიოპათოგენეზთან (Sumida et al. 2015); (Basso, Plebani, and Kusters 2010); (Hotamisligil et al. 1996).

კორელაცია *H. pylori*-სა და ღვიძლის ფიბროზს შორის გაანალიზებული იყო ძირითადად ცხოველურ მოდელებში (Ki et al. 2010). ნაჩვენები იქნა, რომ *H. Pylori*-ულმა ინფექციამ შეიძლება დააჩქაროს ღვიძლის ფიბროზი ღვიძლის უჯრედებში TGFβ1-ის ინდუცირებული ანთების საწინააღმდეგო სასიგნალო გზების ინტენსივობის გაზრდის გზით და რომ *H. Pylori* -ულმა ინფექციამ შეიძლება გაზარდოს TGF-β 1-ის რისკი (Goo et al. 2009). ასევე ნაჩვენებია, რომ C57BL/6 თავგს, რომელიც ინფიცირებულია *H. Pylori*-ით, განუვითარდა პირველადი ბილიარული ციროზის (PBC) ფორმა, რომელიც ძალიან ჰგავს ადამიანებში აღწერილს (Goo et al. 2008).

H. Pylori-ის როლი ღვიძლის კანცეროგენეზში საკამათოა. არსებობს რამდენიმე ცნობილი რისკის ფაქტორი HCC-სთვის, როგორიცაა ალკოჰოლიზმი, PCB, PSC და ქრონიკული ვირუსული ინფექციები (Rabelo-Gonçalves, Roesler, and Zeitune 2015). *H. pylori*-ის აღმოჩენამ HCC-ით დაავადებული პაციენტების ღვიძლის ბიოფსიებში გამოიწვია ვარაუდი, რომ *H. Pylori* შესაძლოა ასევე თამაშობდეს როლს ამ პათოლოგიის განვითარებაში (Tu et al. 2009).

რამდენიმე კვლევაში, HCC და ქოლანგიოკარცინომის მქონე პაციენტების ღვიძლის ბიოფსიაში გამოვლინდა *H. Pylori* (P Avenaud et al. 2000a); (H.-O. Nilsson et al. 2001). *H. pylori*-ის არსებობა HCC-ით, ღვიძლის ციროზით და ქრონიკული ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში, დადასტურებული იქნა როგორც ღვიძლის ქსოვილის PCR-ის გამოყენებით, ისე სეროლოგიურად (Dore et al. 2002).

H. Pylori-ული ინფექციის გავრცელება ნაჩვენები იქნა HCC-ის მქონე პაციენტების 45%-ში (საკონტროლო ჯგუფში გამოვლენილი იქნა შემთხვევათა 10%-ში) (Verhoef et al. 2003b). სხვა კვლევით კი, HCC-ის მქონე პაციენტების 85%-ში (საკონტროლო ჯგუფში გამოვლენილი იქნა შემთხვევათა 33%-ში) (Pellicano 2004). და ბოლოს, ვარაუდობენ, რომ CagA დადებითი *H. Pylori*-ის შტამებით ინფექციამ, შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს ღვიძლის დაავადებების განვითარებაში (Esmat et al. 2012).

ნაღვლის ბუშტის *H. Pylori*-ით ინფექციასა და ქრონიკულ ქოლეცისტიტს/ქოლელთითიაზს შორის კავშირის დასადგენად მრავალი კვლევა ჩატარებული (Bulajic et al. 2002); (Matsukura et al. 2002); (FARSHAD et al. 2004); (Abayli et al. 2005); (Kobayashi et al. 2005); (Bohr et al. 2007); (Karagin 2010); (Yakoob et al. 2011); (Fatemi et al. 2018b). კვლევათა შედეგები განსხვავებული აღმოჩნდა. ასე, მაგალითად,

Karagin-მა და თანაავტორებმა მხარი დაუჭირეს H. Pylori-ის როლს ქოლეცისტიტის განვითარებაში (Karagin 2010).

Dar-მა და თანაავტორებმა დაასკვნეს, რომ ნაღველკენჭოვანი დაავადება ასოცირებულია H. Pylori-ს არსებობასთან (Dar et al. 2016). მაგრამ კვლევაში, რომელიც ჩატარდა Fallone-ის და თანაავტორების მიერ, H. pylori ვერ იქნა აღმოჩენილი ვერცერთ პაციენტში, რომლებსაც ჰქონდათ ქოლელითიაზის დიაგნოზი. შესაბამისად, მათ ეჭვქვეშ დააყენეს შესაძლო კავშირი H. Pylori-სა და ნაღველკენჭოვან დაავადებებს შორის (Fallone et al. 2003). სხვა კვლევითაც, H&E შეღებილი ნაღველკენჭოვანი ანათლების გამოკვლევით, H. Pylori-ს არსებობა მხოლოდ ერთ შემთხვევაში იქნა დადგენილი, რაც არ ადასტურებს ნაღვლის ბუშტის კენჭების განვითარებისათვის მისი რისკ-ფაქტორად წარმოჩენის ვარაუდს (Kosma et al. 2023).

H. Pylori-ის როლის უარყოფა ქრონიკული ქოლეცისტიტის განვითარებაში პრობლემურია, მით უფრო იმის გათვალისწინებით, რომ ქრონიკული ქოლეცისტიტისათვის ტიპურად დამახასიათებელი ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნაში სწორედ ინფექცია, ანთება და იმუნური სისტემა თამაშობს მნიშვნელოვან როლს (Maurer, Carey, and Fox 2009). დადასტურებულია ნაღვლის კენჭების წარმოქმნაში ნაწლავის მიკრობიომის მონაწილეობა ნაღვლის მჟავების მეტაბოლიზმის შემცირებით და ქოლესტერინისა და ნაღვლის მჟავების დინამიკურ წონასწორობაზე ზემოქმედებით (Y. Wang et al. 2018); (Grigor'eva and Romanova 2020).

იმის გამო, რომ სხვადასხვა კვლევებში მოხსენებული შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგოა და ამასთანავე საკამათოც (კვლევისას გამოყენებული მეთოდიკების გამო), კავშირი H. Pylori-ულ ინფექციას და ქოლეცისტიტს/ქოლელითიაზს შორის გაურკვეველი რჩება. აღნიშნული პრობლემის გადასაწყვეტად ჩატარებული იქნა სისტემური მიმოხილვა და მეტა-ანალიზი (Stroup 2000). აღნიშნულ ავტორთა მიერ, 2020 წლის ივლისში, ჩატარდა ძებნა PubMed-ის, Embase-ის და Cochrane-ის მონაცემთა ბაზებში, შემდეგი „გასაღები სიტყვების“ გამოყენებით: ((*Helicobacter pylori*) ან (*Campylobacter pylori*) ან (H. Pylori) ან (HP) ან (*Helicobacter*) ან (*Helicobacter bilis*) ან (*Helicobacter hepaticus*) ან (*Helicobacter pullorum*) ან (H. Bilis) ან (H. Hepaticus) ან (H. Pullorum) ან (H. Ganmani) ან (*Helicobacter species*) ან (*Helicobacter sp.*) ან (*Helicobacter genus*) ან *Campylobacter* ან (*Campylobacter* ინფექცია) ან *Campylobacteriosis* ან (*Helicobacter pylori* ინფექცია) ან (*Helicobacter* ინფექცია) ან

(pylori) ან (ენტეროჰეპატური *Helicobacter* spp.) ან (*Campylobacter* spp.)) და (Cholelithiasis) ან (Cholecystolithiasis) ან (Gallbladder) ან Gallbladder and gallstones) ან (gallbladder and gallbladder) ან Biliary stone ან bile and stones) ან (Cholelithiasis and gallstones) ან (Gallbladder and cholelithiasis) ან biliary and calculus) ან (biliary and stone)) ან (Gallbladder and cholelithiasis).

კვლევაში ჩართული იქნა: (1) ორიგინალური ჯვარედინი კვლევები, კოჰორტული კვლევები ან შემთხვევა-კონტროლის კვლევები, რომლებიც ეხებოდა ქრონიკულ ქოლეცისტიტს/ქოლელითიაზს და ნაღვლის ბუშტის ინფიცირებას *Helicobacter*-ით (2) ნაშრომები, რომელშიც *Helicobacter*-ის გამოვლენა მოხდა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით, (3) ნაშრომები, რომლებიც გვაწვდიან საკმარის ინფორმაციას შანსების კოეფიციენტების (Odd ratio) და 95%-იანი სანდო ინტერვალის (confidence interval) გამოსათვლელად და (4) გამოქვეყნებულია ინგლისურად, როგორც სრული ნაშრომი 2020 წლის ივლისამდე.

კვლევიდან გამოირიცხა: (1) მიმოხილვები, მეტანალიზი, წერილები, კომენტარები, შემთხვევის აღწერები და ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები, (2) კვლევები, რომლებსაც არ ჰქონდათ საკონტროლო ჯგუფი ან ჰქონდათ შეუსაბამო საკონტროლო ჯგუფი, და (3) საკვლევი ნიმუშების დუბლიკატი (ერთი პაციენტის ნიმუში აღებული ორ სხვადასხვა სინჯარაში).

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტატისტიკური პროგრამის SPSS-ის გამოყენებით (version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL), ორი მკვლევარის მიერ დამოუკიდებლად. სტანდარტული chi-square ტესტი ჩატარდა კვლევებს შორის სტატისტიკური ჰეტეროგენურობის შესაფასებლად და შედეგი ფასდებოდა რაოდენობრივად, I^2 -ით. $I^2 < 25\%$, $25-50\%$ და $> 75\%$ მნიშვნელობები მიუთითებს დაბალ, საშუალო და მაღალ ჰეტეროგენულობაზე, შესაბამისად. როდესაც დაფიქსირდა უაღრესად ჰეტეროგენული შედეგი, ჩატარდა მგრძნობელობის ანალიზი ინდივიდუალური კვლევის გავლენისა და შედეგების სტაბილურობის გამოსაკვლევად.

H. Pylori-ული ინფექციის გავრცელების რეგიონული განსხვავებების გამო (MUHSEN et al. 2012), ავტორთა მიერ ასევე ჩატარდა კვლევების ქვეჯგუფური ანალიზი აზიის და არააზიის ქვეყნებიდან, რათა შემცირებულიყო კვლევის შედეგზე

რეგიონული მონაცემების ზეგავლენა. საბოლოოდ მეტა-ანალიზს დაექვემდებარა 20 კვლევა, რომელიც გამოქვეყნდა 2000-დან 2018 წლამდე (Bulajic et al. 2002).

ამ კვლევებიდან 11 მათგანი ჩატარდა აზიაში (იაპონია, ინდოეთი, ტაილანდი, ირანი, პაკისტანი და რუსეთი) და 9 კვლევა ჩატარდა არააზიურ რეგიონებში (გერმანია, სერბეთი, ბრაზილია, საბერძნეთი, შვედეთი, ახალი ზელანდია და ნიდერლანდები). *H. Pylori* იყო ყველაზე გავრცელებული სახეობა, რომელიც გამოვლინდა 17 კვლევაში. 12 კვლევაში საკვლევ ნიმუშად გამოყენებული იყო ნაღველი, 5 კვლევაში - ნაღვლის ბუშტი, 2 კვლევაში - ნაღველი და ნაღვლის ბუშტი, 1 კვლევაში - ნაღვლის კენჭები. საკვლევი ნიმუშები მიღებულ იქნა ქოლეცისტიქტომიის, ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიო-პანკრეატოგრაფიის, პერკუტანული ტრანსჰეპატური ქოლანგიოსტომიის, ენდოსკოპიური პაპილოტომიის, გასტრექტომიის და ჰეპატექტომიის დროს. საკვლევ ნიმუშებში *Helicobacter*-ის იდენტიფიკაცია ხდებოდა PCR მეთოდით. დადებითი შედეგი დაფიქსირდა 344 შემთხვევაში 1735-დან. 6S rRNA გენი იყო ყველაზე ხშირად გამოყენებული პრაიმერი (გამოყენებულ იქნა 12 კვლევაში, ურეზას გენი - 3 კვლევაში, 26kDa სახეობის სპეციფიკური ცილის გენი - 1 კვლევაში. 3 სხვა კვლევაში გამოყენებული იყო ორი პრაიმერის კომბინაცია).

მთლიანობაში, ჩატარებული ანალიზი მიუთითებს პოტენციურ დადებით კავშირზე ნაღვლის ბუშტის ჰელიკობაქტერიის არსებობასა და ქრონიკული ქოლეცისტიტის/ქოლელითიაზის განვითარების რისკს შორის. ასევე დადასტურდა ნაღვლის ბუშტის *H. Pylori*-ით ინფიცირების უფრო მაღალი მაჩვენებელი ქრონიკული ქოლეცისტიტის/ქოლელითიაზის ჯგუფში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (23.70% 7.23% წინააღმდეგ, $P=0.000$) (Leong and Sung 2002).

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ შესაბამისი კვლევების მცირე ზომის გამო, არ დადასტურდა მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია ნაღვლის ბუშტის *Helicobacter*-ის სხვა სახეობებით ინფიცირებასა და ნაღვლის ბუშტის კენჭოვან დაავადებებს შორის (გარდა *H. Hepaticus*-ისა). ამდენად, *H. Pylori* რჩება ჰელიკობაქტერიების იმ წარმომადგენლად, რომელზეც უნდა გაკეთდეს ფოკუსი ჰეპატობილიარულ დაავადებებში ჰელიკობაქტერიების როლის გამოკვლევისას.

საზოგადოდ, დაბალი სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსის მქონე ქვეყნებში ადამიანები უფრო მეტად არიან ინფიცირებულნი *H. Pylori*-ით. მისი გავრცელება აზიაში, აფრიკასა და სამხრეთ ამერიკაში უფრო მაღალია, ვიდრე ჩრდილოეთ

ამერიკაში, დასავლეთ ევროპასა და ავსტრალიაში (MUHSEN et al. 2012). მიუხედავად ამისა, H. Pylori-ის და ჰეპატობილიარული პათოლოგიების ზემონახსენები პოზიტიური ასოციაცია შენარჩუნებულია როგორც აზიურ, ისე არააზიურ ქვეყნებში.

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ გარდა ეთნიკური წარმომავლობისა და გენეტიკისა, ხანდაზმული ასაკი და მდედრობითი სქესი, ისევე როგორც სიმსუქნე, წარმოადგენს ნაღველკენჭოვანი დაავადების განვითარების რისკ-ფაქტორებს (Stinton and Shaffer 2012). ნაღველკენჭოვანი დაავადების რისკი იზრდება ასაკთან ერთად ყველა რასობრივ ჯგუფში. ქალის სასქესო ჰორმონების და ქოლესტერინის გაზრდილი სეკრეციის გამო, ჭარბწონიან ქალებს უფრო მეტად უვითარდებათ ნაღვლის ბუშტის კენჭები (Shaffer 2005). დადასტურებულია, რომ H. pylori ინფექცია უფრო ხშირია ხანდაზმულებში, ვიდრე მოზარდებში (Cizginer, Ordulu, and Kadayifci 2014). Bohr-მა და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ ნაღვლის ბუშტის დაავადების ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორებია 65 წელზე მეტი ასაკი (226) და ჭარბი წონა, ხოლო მდედრობითი სქესი არ არის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. ასე, მაგალითად, Bulajic-მა და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ H. Pylori-ის გამოვლენის შესაძლებლობა ნაღველში სტაბილურად იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად და რომ H. Pylori-ული ინფექციის გაზრდილმა სიხშირემ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ნაღვლის ბუშტის დაავადებების სიხშირეზე, ამასთანავე, H. Pylori-ული ინფექცია ნაკლებად არის დაკავშირებული სქესთან (Bulajic et al. 2002). ნაჩვენებია იქნა, რომ H. Pylori-ული ინფექცია დაკავშირებულია ნაღვლის ბუშტთან 45 წლამდე ასაკის სუბიექტებში. ასაკი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასევე H. Pylori-ული ინფექციის გავრცელებაში, ასევე ის არის მნიშვნელოვანი ფაქტორი, რომელიც გავლენას ახდენს ნაღვლის ბუშტის კენჭების არსებობაზე (F.-M. Zhang 2015).

H. Pylori-ის შეღწევის გზა ნაღველში ბოლომდე არ არის ახსნილი, განიხილება მისი თორმეტგოჯა ნაწლავიდან ტრანსლოკაციის შესაძლებლობა ოდის სფინქტერის გავლით, ასევე, პორტალური ცირკულაციისა და ლიმფური სადინარების მეშვეობით (Cariati et al. 2003).

არსებობს მონაცემები, რომლებიც ადასტურებს ძლიერ კორელაციას ნაღველში და კუჭში H. Pylori-ის არსებობას შორის (Waluga et al. 2015). ამასთანავე, ტაილანდში ჩატარებულ კვლევა მიუთითებს, რომ გასტროდუოდენური და ჰეპატობილიარული

ინფექციები შეიძლება გამოწვეული იყოს *Helicobacter*-ის სხვადასხვა შტამებით (Bulajic et al. 2002); (Bansal et al. 2012); (Boonyanugomol et al. 2017).

მიუხედავად იმისა, რომ *H. Pylori* გამოვლინდა 3,5-ჯერ ხშირად ქრონიკული ქოლეცისტიტის დროს, მონაწილეობს თუ არა ის ბილარული დაავადებების პათოგენეზში, ჯერ კიდევ არ არის ადეკვატურად გამოკვლეული (Cariati et al. 2003).

ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ PLA2 -ის აქტივობა ნაღვლის ბუშტში კენჭებით დაავადებულ პაციენტებში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. იმის გამო, რომ PLA2 წარმოქმნის თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებს, რომლებიც წარმოადგენს ნაღვლის არაპროტეინის ნუკლეაციურ ფაქტორს ლეციტინის ჰიდროლიზის გზით, მან შეიძლება ხელი შეუწყოს ნაღვლის ბუშტში კენჭების წარმოქმნას (Nakano, Yanagisawa, and Nakayama 1988).

რეტროსპექტული კვლევა ჩატარდა პეკინის (ჩინეთი) საჰაერო კოსმოსური ცენტრის ჰოსპიტალში. ამ კვლევის სუბიექტები იყვნენ პირები რომლებმაც გაიარეს გამოკვლევები ამ საავადმყოფოში 2012 და 2015 წლებში. საერთო ჯამში, ამ კვლევაში მონაწილეობდა 17 971 სუბიექტი. 7 803 (43.4%) სუბიექტი ინფიცირებული იყო *H. Pylori*-ით, 995 (5.5%)-ს აღენიშნებოდა ნაღვლის ბუშტის კენჭები, 219 (1.2%)-ს - ქოლეცისტიტი, ხოლო 1 003 (5.6%)-ს - ნაღვლის ბუშტის პოლიპოზი. *H. Pylori*-ის პრევალენსი ნაღვლის ბუშტის კენჭებთან, ქოლეცისტიტთან და ქოლეცისტურ პოლიპოზთან მიმართებით შეადგენდა, შესაბამისად, 5.5% (432/7803), 1.2% (91/7803) და 5.9% (460/7803). შედეგად, ვერ დადასტურდა სარწმუნო კავშირი ქოლეცისტიტსა და *H. Pylori*-ულ ინფექციას შორის (OR=0.850; 95%CI: 0.635-1.138; P=0.275); ამასთანავე, ნაღვლის ბუშტის პოლიპოზის პრევალენსი *H. Pylori* (+) ჯგუფში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ვიდრე *H. Pylori* (-) ჯგუფში (OR=1.160; 95%CI 1.012-1.328; P=0.033). მსგავსი მონაცემები იქნა მიღებული *H. Pylori*-ული ინფექციისა და ნაღვლის ბუშტის კენჭებს შორის კავშირის თაობაზეც (Arabski et al. 2005). ამასთანავე, სხვა კვლევის შედეგი მიუთითებს, რომ *H. Pylori*-ული ინფექცია დაკავშირებულია ნაღვლის ბუშტის პოლიპებთან მდედრებში, ხოლო მამაკაცებში, მსგავსი კავშირი არ ვლინდება (Y. S. Choi et al. 2016).

ვინაიდან ნაღვლის ბუშტის პოლიპები წარმოადგენს ნაღვლის ბუშტის კიბოს მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს (Cairns et al. 2012), იგი იმსახურებს მეტ ყურადღებას და საჭიროებს ახალ კვლევებს ნაღვლის ბუშტის პოლიპების წარმოქმნის მექანიზმისა და

მისი ურთიერთობის შესახებ H. Pylori-ულ ინფექციასთან. ნაჩვენებია, რომ ნაღვლის დინების ობსტრუქციამ (ნაღვლის შეგუბებამ) შეიძლება გამოიწვიოს ბაქტერიების გადაჭარბებული ზრდა (F.-M. Zhang 2015).

კვლევამ აჩვენა, რომ H. pylori ინფექცია ასტიმულირებს ორგანიზმის იმუნურ პასუხს, რომლის შედეგადაც წარმოქმნება ანტისხეულები და ზოგიერთი მეტაბოლიტი, რომელიც იწვევს კალციუმის და ქოლესტერინის დეპონირებას (Arabski et al. 2005).

გამოითქვა ჰიპოთეზა, რომ ახალგაზრდებს აქვთ უფრო აქტიური იმუნური სისტემა, რასაც, შესაბამისად, შეუძლია უფრო ადვილად მოახდინოს კალციუმის და ქოლესტერინის დეპონირება. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ქოლესტერინის დეპონირებამ შეიძლება გამოიწვიოს ბაქტერიების, მათ შორის H. Pylori-ს გადაჭარბებული ზრდა (Shaffer 2005). შესაბამისად, შეიძლება არსებობდეს კავშირი H. Pylori-ულ ინფექციასა და 45 წლამდე ასაკის სუბიექტებში ნაღველკენჭოვანი დაავადების განვითარების რისკს შორის. თუმცა, საჭიროა უფრო მეტი პირდაპირი მტკიცებულება ეპიდემიოლოგიური კვლევებიდან, რათა დადასტურდეს ეს კავშირი და აიხსნას მისი მექანიზმი. ამასთანავე, სხვა კვლევა მიუთითებს, რომ H. Pylori-ული ინფექცია ასოცირდება ქოლელითიაზთან მამაკაცებში (Loosen et al. 2024a). ამასთანავე, საინტერესოა აღინიშნოს, რომ დასავლეთის ქვეყნებში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ნაღვლის ბუშტის კენჭების უფრო მაღალი პრევალენსი ფიქსირდება მდედრობითი სქესში, რაც აიხსნება ესტროგენის უნარით - გაზარდოს ქოლესტერინით ნაღვლის გაჯერება და გამოიწვიოს ნაღვლის ბუშტის კენჭების განვითარება (Everhart et al. 1999). ამ მოსაზრებას ადასტურებს კვლევა, სადაც ასახულია მონაცემები, რომ ჩინეთში, 1982 წლიდან, ოჯახის დაგეგმვის ეროვნული პოლიტიკის გამო, ქალებს მხოლოდ ერთი ბავშვის გაჩენის უფლება მიეცათ და პირველი მშობიარობის შემდეგ ისინი მასობრივად დაექვემდებარნენ ფალოპიუსის მილების ლიგირებას, რამაც განაპირობა ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნის რისკის ფაქტორების შემცირება (Moro 2000).

პეკინში ჩატარებული სხვა კვლევების შედეგები მიუთითებს, რომ მამაკაცებში ქოლესტერინის დონე უფრო მაღალია, ვიდრე ქალებში (Wang Q 2007).

ნაღვლის ბუშტის კიბო (GBC) შედარებით იშვიათია, იგი 24-ე ადგილზეა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის კიბოს ყველაზე გავრცელებულ მაღალ აგრესიულ ტიპებს შორის (H. Sung et al. 2021).

ცნობილია, რომ ნაღვლის ბუშტის კიბოს სიხშირე თითქმის 4-6-ჯერ მეტია ჩრდილოეთ ინდოეთის მოსახლეობაში, ვიდრე სამხრეთ ინდოეთში (დელი: 4,1/100,000 მამაკაცი, 9,5/100,000 ქალი და ბენგალურუ 1,4/100,000 მამაკაცი, 1,7/100,000 ქალი) (*Indian Council of Medical Research 2020*), ეს მონაცემი კორელაციაშია ჩრდილოეთ ინდოეთში ნაღველკენჭოვანი დაავადების უფრო მაღალ პრევალენტთან, სამხრეთ ინდოეთთან შედარებით.

კლინიკური სიმპტომატიკის არარსებობის გამო, ნაღვლის ბუშტის კიბოს დიაგნოსტიკა უმეტესად ხდება ბოლო სტადიებზე, ხშირად შემთხვევით, ქოლეცისტიტის გამო ჩატარებული ქოლეცისტექტომიის შემდგომი ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის დროს (Kartavya Jatin Mistry et al. 2023). ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის მიმართ მაღალი რეზისტენტობის გამო, ნაღვლის ბუშტის კიბო ხასიათდება რეციდივების და მეტასტაზების მაღალი სიხშირით. არსებობს მთელი რიგი რისკ-ფაქტორები, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან GBC-ის განვითარებაზე. მათ შორის არის ქრონიკული ქოლეცისტიტი და ქოლელითიაზი (Halaseh, Halaseh, and Shakman 2022). ნაღვლის ბუშტის კენჭები უფრო ხშირია იმ ეთნიკურ ჯგუფებში, რომლებსაც აქვთ GBC-ის მაღალი მაჩვენებლები (Shaffer 2008) . ამასთანავე, ნაჩვენებია იქნა, რომ ნაღვლის ბუშტის მეტაპლაზია, ადენომატოზური ჰიპერპლაზია და დისპლაზიური ცვლილებები უფრო ხშირი იყო იმ პაციენტებში, რომელთაც დაუდასტურდათ H. Pylori-ული ინფექცია (D. Zhou et al. 2013) H. Pylori-ული ინფექცია დაკავშირებულია ზოგიერთი miRNA-ის დისრეგულაციასთან (Adami et al. 2019); (Hanahan 2022). miRNA-ების როლი სხვადასხვა ორგანოს კიბოს, მათ შორის სარძევე ჯირკვლის, თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის და შარდის ბუშტის კიბოს დროს, ბოლო წლებში გაძლიერებული კვლევის საგანს წარმოადგენს. აღმოჩნდა, რომ miR 499 გარკვეულ როლს თამაშობს კიბოსთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიის მოდულაციაში, რაც იწვევს ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტული სიმსივნის წარმოქმნას, რაც, თავის მხრივ, ხასიათდება ცუდი პროგნოზით (Ma et al. 2021); (Jing Wang et al. 2020). სამწუხაროდ, მსგავსი კვლევები ნაკლებია ნაღვლის ბუშტის კიბოსთან დაკავშირებით

(Ghafouri-Fard et al. 2021); (Vahabi, Blandino, and Di Agostino 2021); (Das et al. 2023); (Fatima et al. 2019). იმის გამო, რომ როგორც miR499, ასევე H. pylori ინფექცია მონაწილეობს სიმსივნის პროგრესირებასა და მეტასტაზირებში, არსებობს შესაძლებლობა, რომ H. pylori ჩართული იყოს ანთებაში miR499-ის დისრეგულაციის გზით. miR499 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კიბოს ეტიოლოგიაში; ის ახდენს Forkhead box ცილის O4-ის, უჯრედების დაპროგრამებული სიკვდილის პროტეინის და სქესის განმსაზღვრელი რეგიონის Y-box 6 გენის ექსპრესიის რეგულირებას (X. Li et al. 2013). ნაჩვენებია, რომ სხვადასხვა ტიპის miRNA გავლენას ახდენს ნაღვლის ბუშტის კიბოს პროგრესირებაზე (Ueta et al. 2021); (Xue et al. 2020). miRNA-499 მიჩნეულია ჰეპატოცელულარული კარცინომის პროგნოზის ბიოლოგიურ ინდიკატორად. აღმოჩნდა, რომ ჰისტონ დეაცეტილაზები (HDAC1-3) ასტიმულირებს ჰეპატოცელულური კარცინომის უჯრედების პროლიფერაციას miR-499-ის დაქვეითებით, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ miR-499 შეიძლება ფუნქციონირდეს როგორც სიმსივნის სუპრესორი (Buurman et al. 2012). თუმცა, ზუსტი მოლეკულური გზები, რომლითაც miR-499 არეგულირებს ნაღვლის ბუშტის კიბოს განვითარებას, გაურკვეველი რჩება. მიჩნეულია, რომ miR 499 და H. Pylori-ული ინფექცია ითვლება მნიშვნელოვნად, რადგან ისინი შუამავლობენ ანთებით პროცესს, რაც ონკოგენურ აქტივაციასთან ერთად, ხელს უწყობს სიმსივნის წარმოქმნას (Díaz et al. 2018).

ძალიან ცოტა კვლევაა ჩატარებული miR 99-ის ექსპრესიასთან დაკავშირებით ნაღვლის ბუშტის კიბოს დროს. ამასთანავე, მსგავსი კვლევები ხელმისაწვდომია სხვა სიმსივნეებზე, მაგალითად კუჭის და სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს (Hu, Zhu, and Tang 2014); (Saito et al. 2020); (Jing Wang et al. 2020); (Saito et al. 2020); (M. Li et al. 2016); (D. Li et al. 2106); (E. Zhang et al. 2017).

ნაჩვენები იქნა, რომ MiR 499 პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია ჰეპატოცელულარული კარცინომის გაზრდილ რისკთან (Qiu, Han, and Zhuang 2018). დადასტურდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაცია miR 499-ის დაბალ ექსპრესიასა და სიმსივნის დიფერენციაციის უფრო მაღალ სტადიას შორის. აღმოჩნდა, რომ miR 499 დაკავშირებულია ნაღვლის ბუშტის კიბოს პროგრესირებასთან. ამრიგად, miR 499 შეიძლება ჩაითვალოს სასარგებლო პროგნოზულ ბიომარკერად GBC პროგრესირებაში (Fatima et al. 2024).

აღმოჩნდა, რომ miR 499 თამაშობს როლს კიბოსთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიის მოდულაციაში, რაც იწვევს სიმსივნის წარმოქმნას და რეზისტენტობას ქიმიოთერაპიის მიმართ, და რაც ასევე ხელს უწყობს ცუდ პროგნოზს (F. Qiu et al. 2015).

MiR-ები ჩართულია *H. pylori* -ული ინფექციით გამოწვეული ანთების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის რეგულირებაში (Polakovicova et al. 2018). ვინაიდან დადგინდა, რომ ორივე miR 499 და *H. pylori*-ული ინფექცია მონაწილეობს სიმსივნის პროგრესირებასა და მეტასტაზების წარმოქმნაში, გაჩნდა ვარაუდი, რომ *H. pylori* შესაძლოა ჩართული იყოს პროცესში miR 499-ის დისრეგულაციის გზით. miR 499-ის 1.6-ჯერ შემცირებული ექსპრესია დაფიქსირდა ნაღვლის ბუშტის კიბოს დროს გასტროინტესტინულ დაავადებებთან შედარებით ($P < 0.0001$). აღმოჩნდა, რომ miR 499-ის დაბალი ექსპრესია მნიშვნელოვან კორელაციაშია სიმსივნის დიფერენციაციასთან ($P = 0.017$), სტადიასთან ($P = 0.004$) და ღვიძლში მეტასტაზების გაჩენასთან ($P = 0.036$). მულტივარიაციულმა რეგრესიულმა ანალიზმა აჩვენა საერთო გადარჩენის მნიშვნელოვანი კავშირი miR 499-ის დაბალ ექსპრესიასთან. მაგრამ, ამასთანავე, ვერ დადასტურდა *H. pylori*-ული ინფექციის მნიშვნელოვანი ასოციაცია ნაღვლის ბუშტის კიბოსთან (Fatima et al. 2024b).

2.2.13. *H. Pylori*-ის დიაგნოსტიკა

H. pylori-ს გამოვლენის მრავალი მეთოდი არსებობს (Patel et al. 2014) მეთოდები, რომლებიც პირდაპირ დაადასტურებს *H. pylori*-ის არსებობას ბილიარულ ტრაქტში, მოიცავს ნაღვლის ბუშტის და ნაღვლის კულტურალურ (მიკრობიოლოგიურ) და ციტო- და ჰისტოპათოლოგიურ გამოკვლევას. არაპირდაპირი მეთოდები, რომლებიც ადასტურებენ *H. pylori*-ის არსებობას, მოიცავს პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციას (PCR), ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნოსორბენტულ ანალიზს (ELISA), შარდოვანას სუნთქვით ტესტს (UBT), განავლის ანტიგენური ტესტს (HpSA) და სეროლოგიური ტესტებს (A. Girdaladze et al. 2016); (J.-W. Lee et al. 2010); (Yakoob et al. 2011).

H. pylori-ს არსებობა ნაღვლის ბუშტის ლორწოვან გარსში პირველად დადასტურდა Kawaguchi et al in 1996 ჩატარებული კვლევით (Kawaguchi et al. 1996b)

PCR-ს აქვს მაღალი მგრძნობელობა *H. pylori* გამოვლენისას კონსერვატორული გენების პრაიმერების გამოყენებით (H. O. Nilsson et al. 2000). ის ბევრად უფრო სწრაფი

და სპეციფიკური მეთოდია (ჰისტოპათოლოგიურ ანალიზთან შედარებით) ნიმუშებში *H. pylori*-ის ზრდის დასადგენად. თუმცა, PCR მეთოდს გააჩნია ტიპური ხარვეზები, კერძოდ, ცრუ-დადებითი შედეგების მოცემა არასპეციფიკური პრაიმერების გამო (Sulo and Šipková 2021).

სეროლოგიური მეთოდები შედარებით იაფია და ლაბორატორიების უმეტესობას შეუძლია მათი მარტივად გამოყენება (Leong and Sung 2002). ისინი სასარგებლოა იმ სიტუაციებში, როდესაც მოსალოდნელია ბაქტერიების დაბალი სიმკვრივე. ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ სეროლოგიაზე დაფუძნებული დიაგნოზი ითვლება ნაკლებად საიმედოდ, ნაღვლის ბუშტის ნიმუშების ჰისტოლოგიურ გამოკვლევასთან შედარებით. ამის მიზეზია ანტიგენების ჯვარედინი რეაქციულობა, როგორც თავად *Helicobacter*-ების სახეობებს შორის (Shimoyama et al. 2010), ისე საზოგადოდ, *Campylobacter* -ების მიმართ (On 1996)

ცხადია, გასათვალისწინებელია, რომ სეროლოგია ვერ იქნება სპეციფიკური ტესტი ნაღვლის ბუშტის *H. Pylori*-ით ინფიცირების დასადგენად: სეროლოგიური კვლევის დადებითი შედეგი მიუთითებს მხოლოდ *H. pylori*-ის არსებობაზე, მაგრამ არა აუცილებლად ნაღვლის ბუშტში (Shukla and Tewari 2012).

ჰისტოლოგიური გამოკვლევით შესაძლებელია დადგინდეს *H. pylori*-ის არსებობა უშუალოდ ნაღვლის ბუშტში. ეს არის ყველაზე უტყუარი მეთოდი. ამ მიზნით ყველაზე ხშირად გამოიყენება ნაღვლის ბუშტის ანათლების შეღებვა გიმზას მეთოდით, რომელიც, სხვა მეთოდებთან შედარებით, მარტივი და იაფია (Rotimi et al. 2000). ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ ჰისტოლოგიის მგრძნობელობაზე ხშირად გავლენას ახდენს ისეთი ფაქტორი, როგორიცაა კოლონიზაციის უბნის იდენტიფიკაცია. საჭიროა გამოკვლეულ იქნას მთელი ნაღვლის ბუშტი, რაც თხოულობს პათოლოგანატომის დიდ გულმოდგინებას. ასევე გასათვალისწინებელია ანამნეზში ანტიბიოტიკების გამოყენება.

მიკრობული კულტურა. ნაღვლის ბუშტისგან (მისი ლორწოვანი გარსისგან) და ნაღვლისგან მიღებული *H. pylori* -ის კულტურა ითვლება ნაღვლის ბუშტში *H.pylori* ინფექციის არსებობის დადასტურების ყველაზე სანდო კრიტერიუმად. თუმცა, გამოწვევად რჩება სიცოცხლისუნარიანი *H. pylori*-ის კულტივირება: აღმოჩნდა, რომ გაყინული ქსოვილიდან *H. pylori*-ის კულტივირება წარუმატებელი აღმოჩნდა (Bostanoğlu et al. 2010). ასე, მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში 46 სუბიექტის გაყინული

ნიმუშებიდან აღებულმა მასალამ ვერ მოიცა სიცოცხლისუნარიანი *H. Pylori*-ის კულტურა, მაშინ, როდესაც PCR-ით დასტურდებოდა *H. Pylori*-ის არსებობა (James G. Fox et al. 1998).

ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ *H. pylori* არის ჟანგბადისადმი მგრძნობიარე მიკროაეროფილი, რომელიც ვერ გადარჩება ჟანგბადის ძალიან დაბალი კონცენტრაციის (<2%) პირობებში. როგორც ასეთი, ამან შეიძლება კიდევ უფრო გაართულოს და შეაფერხოს კულტივირების პროცესი და გამოიწვიოს ცრუ უარყოფითი შედეგები (Grigor'eva and Romanova 2020), მაგრამ კვლევებმა, რომლებმაც მოახდინეს ქსოვილის ნიმუშების უშუალო (გაყინვის გარეშე) ინოკულაცია (კულტივირება) სტერილურ კულტურულ გარემოზე, დაადასტურა *H. Pylori*-ის კოლონიების წარმატებით კულტივირება ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანიდან (D. Zhou et al. 2013).

აღსანიშნავია, რომ მიკრობების კულტივაცია ხშირად წარუმატებელია იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ანტიბიოტიკებით, რომელთა სახეობაც ისაზღვრება ანტიბიოტიკოგრამის საფუძველზე. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ მწვავე ქოლანგიტით დაავადებული 262 პაციენტიდან, მხოლოდ 95 შემთხვევაში (36.3%) მოხერხდა მიკრობთა კულტივირება სისხლიდან (Mohan et al. 2021). მსგავსი პრობლემა შეიძლება იჩენდეს თავს *H. Pylori*-ის კულტივირების შემთხვევაშიც.

H. Pylori-ის დიაგნოსტიკისათვის ხდება სხვადასხვა, როგორც ინვაზიური, ასევე არაინვაზიური მეთოდების გამოყენება. დიაგნოსტიკური ინსტრუმენტის არჩევანი დამოკიდებულია პაციენტის ინდივიდუალურ ისტორიაზე და ადგილობრივ ხელმისაწვდომობაზე (Gisbert and Pajares 2004). არაინვაზიური ტესტები, როგორიცაა შარდოვანას სუნთქვითი ტესტი (UBT), განავლის ანტიგენური ტესტი (HpSA) და სეროლოგიური ტესტები, მიიჩნევა არჩევით ტესტებად მათი ხელმისაწვდომობისა და არაინვაზიურობის გამო (Leal et al. 2008); (A. Girdaladze et al. 2016). თუმცა, მათი დიაგნოსტიკური სიზუსტე შეიძლება განსხვავდებოდეს, განსაკუთრებით 65 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში, როცა მათზე შეიძლება გავლენა იქონიოს ისეთმა ფაქტორებმა, როგორიცაა კუჭის ლორწოვანის ატროფია და ნაწლავის მეტაპლაზია (Huang et al. 2021).

3. მასალა და მეთოდები

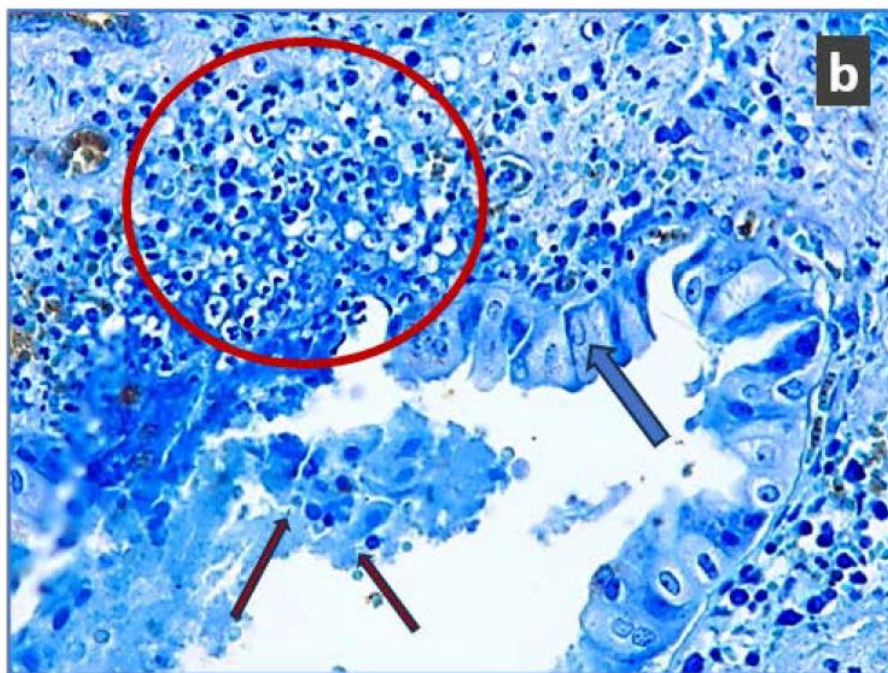
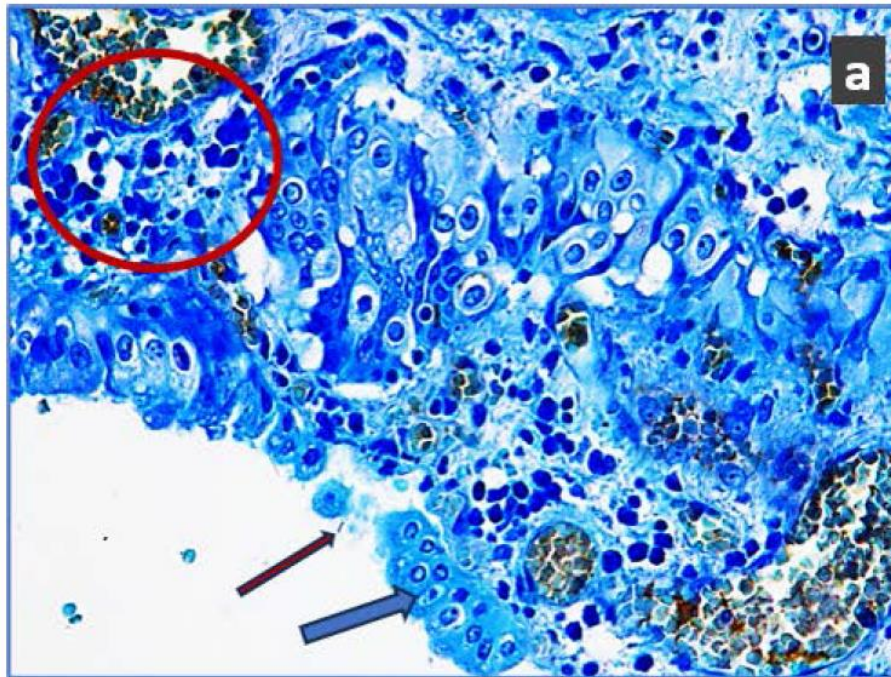
გამოკვლეულ იქნა 2021 – 2022 წლებში ლაპაროსკოპიული ჩარევით ამოკვეთილი 137 ნაღვლის ბუშტი. პაციენტების ასაკი მერყეობდა 22-დან 90 წლამდე (საშუალო ასაკი 55 წ), მათ შორის 104 ქალი, 33 მამაკაცი. ყველა პაციენტისაგან, რომლის ნაღვლის ბუშტიც დაექვემდებარა გამოკვლევას, მიღებული გვექონდა ხელმოწერით დადასტურებული ინფორმირებული თანხმობა (ნიმუში თან ერთვის. გვ. 48). ინფორმირებული თანხმობის ფორმა, ისევე კვლევის პროტოკოლი მოწონებულ იქნა თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტის ბიოეთიკური კომისიის მიერ (რეგისტრაციის N 3/20, ოქმი N. 2, 2021).

ნაღვლის ბუშტის ამოკვეთა ხდებოდა Olympus CV-190, CLV-190, 190 system, OEV262H ლაპაროსკოპით. ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის მუცლის ღრუდან გამოტანა ხდებოდა ე.წ „დახურული“ ტექნიკის გამოყენებით, რაც გულისხმობდა მისი ამოკვეთისთანავე ენდობეგში ან სტერილურ ხელთათმანში მოთავსებას და მუცლის ღრუდან ისე ამოტანას. ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტი მიმდებარე ქსოვილებთან ერთად თავსდებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარით სავსე თასში, სადაც ხდებოდა ნაღვლის ბუშტის დათვალიერება და მისგან ქსოვილის ფრაგმენტების აღება. თითოეულ შემთხვევაში აღებულ იქნა ფრაგმენტები ნაღვლის ბუშტის კედლიდან. აღებული ფრაგმენტები ფიზიოლოგიურ ხსნარიდან მაშინვე გადაგვექონდა კონტეინერებში, რომლებიც შეიცავდა 10%-იანი ბუფერულ ფორმალინის (დამზადებულს ფოსფატურ ბუფერზე, pH 7,2 – 7,3) 200 მილილიტრს. აღნიშნული მანიპულაციების ზედმიწევნით დაცვა პრაქტიკულად გამორიცხავდა საკვლევი ნიმუშების ex-situ კონტამინაციას ჰელიკობაქტერიებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად მივიჩნიეთ ყელის ნიმუშების გამოკვლევა აქ არსებული ლორწოვანი ჯირკვლების გამო, სადაც, შესაძლებელია, ჰელიკობაქტერიის აღმოჩენის ალბათობა უფრო მაღალი ყოფილიყო.

ლაპაროსკოპულად ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის ნიმუშების გამოკვლევა ხდებოდა ჰისტოლოგიური და PCR მეთოდებით.

10%-იან ბუფერულ ფორმალინში დაფიქსირებული ფრაგმენტები ყალიბდებოდა პარაფინში.

პარაფინის ბლოკებიდან აღებული 3-4 მკმ სისქის ანათლები იღებოდა ჰემატოქსილინით და ეოზინით და გიმზას (Giemsa) მეთოდით. *Helicobacter Pylori*-ის გამოსავლენად Giemsa-ს მეთოდით შეღებვა გაკეთდა მწარმოებლის ინსტრუქციის გათვალისწინებით (Bio-optica, Italy, MGG Stain, reference Code: 04-090805M). ლორწოვანი გარსის მფარავ ეპითელიუმზე და ასევე ჯირკვლების სანათურში არსებული მორუხო-მოყავისფრო ფერის ჩხირისებური მიკროსტრუქტურები იდენტიფიცირებული იყო როგორც ჰელიკობაქტერია (იხ. ფოტო N1a,b).



სურათი N1: ნადვლის ბუშტის ქსოვილი, ჰისტოქიმიური შეღებვა Giemsa-ს წესით *a)* წითელი წრე – ლიმფო-პლაზმოციტური ინფილტრატი; *b)* წითელი წრე –

ნეიტროფილური ინფილტრატი; ა,ბ) ლურჯი ისარი - ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმი; წითელი ისარი - *Helicobacter Pylori*

მიკროსკოპული გამოკვლევა განხორციელდა Primo star ZEISS-ის სინათლის მიკროსკოპით (გერმანია), რომელიც აღჭურვილია ციფრული კამერით (ZEN 2.3 SP1).

პარაფინის ბლოკებიდანვე ვახდენდით ქსოვილის აღებას PCR მეთოდით გამოკვლევასათვის.

ცხრილი N1. *H. pylori*-ის აღმოჩენი PCR პრაიმერები

გენი	Forward primer	Reverse primer	Length (bp)
16S rRNA F	5'-CTCATTGCGAAGGCGACCT-3'	5'-TCTAATCCTGTTTGCTCCCCA-3'	76
urea F	5'-CGTGGCAAGCATGATCCAT-3'	5'-GGGTATGCACGGTTACGAGTTT-3'	77
TaqMan „ზონდების“ თანმიმდევრობა	Sequence		
16s RNA PROBE	5'-FAM-ATTACTGACGCTGATTGCGCGAAAGC-TAMARA-3'		
urea R PROBE	5'-FAM-TCAGGAAACATCGCTTCAATACCCACTT-TAMARA-3'		

ფორმალინში ფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ნაღვლის ბუშტის ქსოვილიდან (FFRE) DNA-ის იზოლაციისთვის გამოვიყენეთ QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen) ნაკრები. კვლევის პროცედურების, ასევე, მონაცემების სანდოობის და სიზუსტის კონტროლოსათვის ექსპერიმენტში ჩავრთეთ როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი საკონტროლო ჯგუფები. დადებით საკონტროლო ჯგუფში გამოვიყენეთ კუჭის ბიოფსიის ნიმუშები (n=5), რომლებშიც დადასტურებული იყო *H. pylori*-ის არსებობა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით. რაც შეეხება უარყოფით კონტროლს, გამოვიყენეთ ენდომეტრიუმის ქსოვილის ნიმუშები (n=10).

ნაღვლის ბუშტის ქსოვილიდან მოვახდინეთ DNA-ის გამოყოფა QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen) მეშვეობით, მწარმოებლის მიერ მოწოდებული (ვალიდური) პროტოკოლის მიხედვით.

DNA-ის კონცენტრაცია და სისუფთავე გავზომეთ NanoDrop სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით (Thermo Fisher Scientific).

მიღებული DNA-ის ამპლიფიკაციის და დეტექციისთვის გამოვიყენეთ რეალური დროის RT-PCR მეთოდი. PCR რეაქცია შესრულდა ABI7500 PCR სისტემით

(Applied Biosystems). სადეტექციოდ გამოყენებული იყო პრაიმერები და TaqMan „ზონდები“ (ცხრილი. N1) და TaqMan™ Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems™) სარეაქციო მიქსი. RT-qPCR პროტოკოლი მოიცავდა დენატურაციის საწყის საფეხურს (95°C 10 წთ), შემდგომ PCR რეაქციის 40 ციკლს, დენატურაციით (95°C 15 წმ) და ანილირებით (60°C 60წმ).

მთლიანი პროცესის შესრულების ხარისხის შესაფასებლად (პაციენტის ნიმუში, ექსტრაქცია, PCR) გამოვიყენეთ შიდა კონტროლი, ადამიანის β - გლობულინის qPCR მზა ნაკრები (Hs.PT.58v.18759587, IDT Inc.)

ბუშტის ქსოვილში ქემოკინების გენის ექსპრესიას ვიკვლევდით რაოდენობრივი რეალური დროის RT-PCR მეთოდით, იმის ანალოგიურად, როგორც ეს განხორციელებული იყო H. Pylori-ით ინფიცირებულ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უჯრედებში (L. Li et al. 2015b).

H. pylori-ით ინფიცირებულ ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში COX-2-ის და PGE2-ის მონაწილეობით გააქტივებული ქემოკინების (CXCL5 and CXCL2) გენის ექსპრესიის დონის შეფასებისათვის ნაღვლის ბუშტის ქსოვილიდან მთლიანი RNA-ის გამოყოფას ვახდენდით RNeasy FFPE Mini Kit-ის (Qiagen) მეშვეობით, მწარმოებლის მიერ მოწოდებული (ვალიდური) პროტოკოლის მიხედვით.

RNA-ის კონცენტრაციის და სისუფთავის შეფასება მოხდა NanoDrop სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით (Thermo Fisher Scientific).

CXCL2 და CXCL5 გენების ამპლიფიკაცია და რაოდენობრივი ანალიზი შესრულდა ABI7500 PCR სისტემით (Applied Biosystems). სამიზნე გენების ამპლიფიკაციისთვის გამოყენებული იქნა მზა ნაკრებები CXCL5 (ID- Hs01099660_g1), CXCL2 (ID-Hs00601975_m1), (Thermo Fisher Scientific Inc.). გენის ექსპრესიის ნორმალიზება მოვახდინეთ 18S რიბოსომული RNA-ით (Assay ID- Hs9The Inc. Fi.). გამოვიყენეთ TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix (No ROX) (AppliedBiosystems™) სარეაქციო მიქსი. RT-qPCR პროტოკოლი მოიცავდა დენატურაციის საწყის საფეხურს (95°C 20 წმ), შემდგომ PCR რეაქციის 40 ციკლს დენატურაციით (95°C 3 წმ) და ანილირებით (60°C 30 წმ). ფარდობითი ექსპრესია განისაზღვრება CT მონაცემების მიხედვით და ფარდობითი ცვლილებები გენის ექსპრესიაში გამოვთვალეთ $2^{-\Delta\Delta CT}$ ალგორითმით.

DNA-ის კონცენტრაცია და სისუფთავე გავზომეთ NanoDrop სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით (Thermo Fisher Scientific). DNA-ის სისუფთავე შეფასდა შთანთქმის კოეფიციენტის შესწავლით 260 და 280 ნმ-ზე; ნიმუშები, რომლებიც აჩვენებდა თანაფარდობას 1,8 -სთან ახლოს, განიხილებოდა, როგორც "სუფთა" DNA-ის კრიტერიუმი. ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში *H. pylori* -ის სადეტექციოდ გამოვიყენეთ რეალური დროის PCR მეთოდი. RT-PCR რეაქცია შესრულდა ABI7500 PCR სისტემით (Applied Biosystems). ბაქტერიის გამოსავლენად შევარჩიეთ ბაქტერიის რიბოსომული RNA-ის 16S RNA და Urea A-ის გენების ფრაგმენტების აღმომჩენი პრაიმერების და „ზონდების“ თანმიმდევრობები, როგორც მოცემული იყო Ramírez-Lázaro-ს და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტში (Ramírez-Lázaro et al. 2011) შესაბამისი „ზონდების“ და პრაიმერების თანმიმდევრობები მოცემულია N1 ცხრილში. ქსოვილის ნიმუშებიდან იზოლირებული DNA-ის არსებობა და ხარისხი დადასტურდა ბეტა-გლობულინის PCR-ის მეშვეობით, როგორც ეს რეკომენდებული იყო ჩატარებულ კვლევებში (Menoni et al. 2013); (Ramírez-Lázaro et al. 2011).

ლაბორატორიული კვლევის შედეგების სიზუსტის, სანდოობის და შესაძლო ცდომილებების გამორიცხვის მიზნით, თითოეული პაციენტის ნიმუშის გამოკვლევა ჩატარდა დუბლიკატებად.

H. pylori-ის აღმომჩენი გენეტიკური კომპონენტების ანალიზისთვის PCR მიქსი მოვამზადეთ ცალკე თითოეული სამიზნე კომპონენტისთვის, რათა უზრუნველყოფილიყო შედეგების სიზუსტე და სპეციფიკურობა. თითოეულ რეაქციაში გამოყენებული იყო სამიზნე გენეტიკური კომპონენტის სპეციფიური პრაიმერები და პრობები. პრაიმერების კონცენტრაცია შეადგენდა 900 nM-ს, ხოლო პრობების კონცენტრაცია – 250 nM-ს.

სარეაქციო PCR მიქსი მოამზადეს შემდეგი მოცულობებით: 6.25 μ l TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix (No ROX), 1 μ l რეალური დროის PCR-ის პრაიმერებისა და პრობების მიქსი, 7.75 μ l ნუკლეოზიდებისგან თავისუფალი წყალი და 10 μ l გამოყოფილი ნიმუში.

თერმოციკლირება განხორციელდა მწარმოებლის მიერ რეკომენდებული პირობების მიხედვით. პროცესი მოიცავდა: UNG ინკუბაციას 25°C-ზე 2 წუთის განმავლობაში, უკუტრანსკრიფციას 53°C-ზე 10 წუთით, პოლიმერაზის აქტივაციას, და

40 ციკლს ამპლიფიკაციისთვის, რომელშიც დენატურაცია მიმდინარეობდა 95°C-ზე 15 წამის განმავლობაში, ხოლო ანილირება – 60°C-ზე 1 წუთით.

მონაცემთა სანდოობის უზრუნველსაყოფად პროტოკოლში შეტანილი იყო სამი ტიპის კონტროლი: პოზიტიური კონტროლი – *H. pylori*-დადებითი კუჭის ბიოფტატი. ნეგატიური კონტროლი – ენდომეტრიუმის ქსოვილი. თემფლუიტის გარეშე კონტროლი.

CXCL2 and CXCL5 გენების ექსპრესია: ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიას ვიკვლევდით რაოდენობრივი რეალური დროის RT-PCR მეთოდით, იმის ანალოგიურად, როგორც ეს განხორციელებული იყო *H. Pylori*-ით ინფიცირებულ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უჯრედებში.

H. pylori-ით ინფიცირებულ ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში COX-2-ის და PGE2-ის მონაწილეობით გააქტივებული აღნიშნული ქემოკინების გენის ექსპრესიის დონის შეფასებისათვის გამოვიკვლიეთ ნაღვლის ბუშტის ფორმალინში ფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილის (FFPE) ნიმუშები. FFPE მასალიდან მთლიანი RNA გამოყოფას ვახდენდით RNeasy FFPE Mini Kit-ის (Qiagen) მეშვეობით, მწარმოებლის მიერ მოწოდებული (ვალიდური) პროტოკოლის მიხედვით. კონტროლად გამოვიყენეთ ნაღვლის ბუშტის FFPE ნიმუშები პათოლოგიის გარეშე (n=4), რომლებიც მოპოვებულ იქნა უიპლის ოპერაციის და ღვიძლის ტრავმით გამოწვეული ღვიძლის მარჯვენამხრივი რეზექციის (ნაღვლის ბუშტთან ერთად) შედეგად.

RNA-ის კონცენტრაცია და სისუფთავე შეფასდა NanoDrop სპექტროფოტომეტრის (Thermo Fisher Scientific) გამოყენებით. სპექტროსკოპიული ანალიზი ჩატარდა 260/280 ნმ ტალღის სიგრძეზე. ნიმუშები, რომელთა 260/280 ოპტიკური სიმკვრივის შეფარდება 2.0-დან 2.1-ის ფარგლებში იყო, მივიჩნიეთ სისუფთავისა და ხარისხობრივი სტანდარტების შესაბამისად.

CXCL5 და CXCL2 გენის ექსპრესიის რაოდენობრივი რეალური დროის PCR (q RT-PCR) ანალიზი შევასრულეთ ABI7500 PCR სისტემით (Applied Biosystems). სამიზნე გენების ამპლიფიკაციისთვის გამოვიყენეთ Applied Biosystems TaqMan Gene Expression predesigned assays CXCL5 (ID- Hs01099660_g1) და CXCL2 (ID-Hs00601975_m1). გენის ექსპრესიის მონაცემების ნორმალიზება მოვახდინეთ ადამიანის 18S რიბოსომული RNA-ით (ID- Hs03928990_g1). PCR ტესტირება ჩატარდა დუბლიკატებში.

ჩვენი კვლევის ფარგლებში თითოეული ნიმუშისთვის ჩატარდა ერთსამიჯნოანი ე. წ. სინგლექსური PCR ექსპერიმენტი. სარეაქციო ნარევი მოვამზადეთ შემდეგი პროპორციებით: 6.25 μ l TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix (No ROX) (Applied Biosystems™), 1 μ l რეალური დროის PCR მზა ესეების ნაკრები, 7.75 μ l ნუკლეოზიდებისგან თავისუფალი წყალი, 10 μ l RNA ნიმუში.

თერმოციკლირება განხორციელდა მწარმოებლის რეკომენდაციების შესაბამისად. RT-qPCR პროტოკოლი მოიცავდა შემდეგ ეტაპებს: UNG ინკუბაცია 25°C-ზე 2 წუთის განმავლობაში, შექცევითი ტრანსკრიფცია 53°C-ზე 10 წუთით, პოლიმერაზის აქტივაცია 95°C-ზე 2 წუთით 40 ციკლი ამპლიფიკაციისთვის, სადაც: დენატურაცია ხდებოდა 95°C-ზე 15 წამის განმავლობაში, ანილირება მიმდინარეობდა 60°C-ზე 1 წუთით.

ყოველი PCR გაშვება მოიცავდა თემფლუიტიის გარეშე კონტროლს (No Template Control, NTC), რეაგენტების სისუფთავის შესამოწმებლად და იმის დასადასტურებლად, რომ რეაქციის პროცესში არ ხდებოდა კონტამინაცია.

ფარდობითი ექსპრესია განვსაზღვრეთ CT მონაცემების მიხედვით და ფარდობითი ცვლილებები გენის ექსპრესიაში გამოვთვალეთ $2^{-\Delta\Delta CT}$ ალგორითმით.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტატისტიკური პროგრამის SPSS-ის გამოყენებით (version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL). ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებასა და ნაღვლის ბუშტის დაავადებებს შორის, აგრეთვე ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და მოლეკულურ დონეზე ციტოკინებსა და ქემოკინებზე საპასუხო ანთებითი რეაქციების გამოვლენას შორის, შესაძლო კორელაციის შეფასების მიზნით გამოვიყენეთ χ^2 და ANOVA ტესტი. მიღებული შედეგების დამაჯერებლობის შეფასების მიზნით გამოყენებული იყო 95% -იანი სარწმუნოების ინტერვალი.

4. კვლევის შედეგები

137 პაციენტის ლაპაროსკოპიულად ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევით მწვავე ქოლეცისტიტის დიაგნოზი დაისვა 79 შემთხვევაში, მათ შორის მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტის დიაგნოზი - 77 შემთხვევაში, მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტის დიაგნოზი - 2 შემთხვევაში. ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტის დიაგნოზი დაისვა - 53 შემთხვევაში. 5 შემთხვევაში დადასტურდა ნაღვლის ბუშტის პოლიპი.

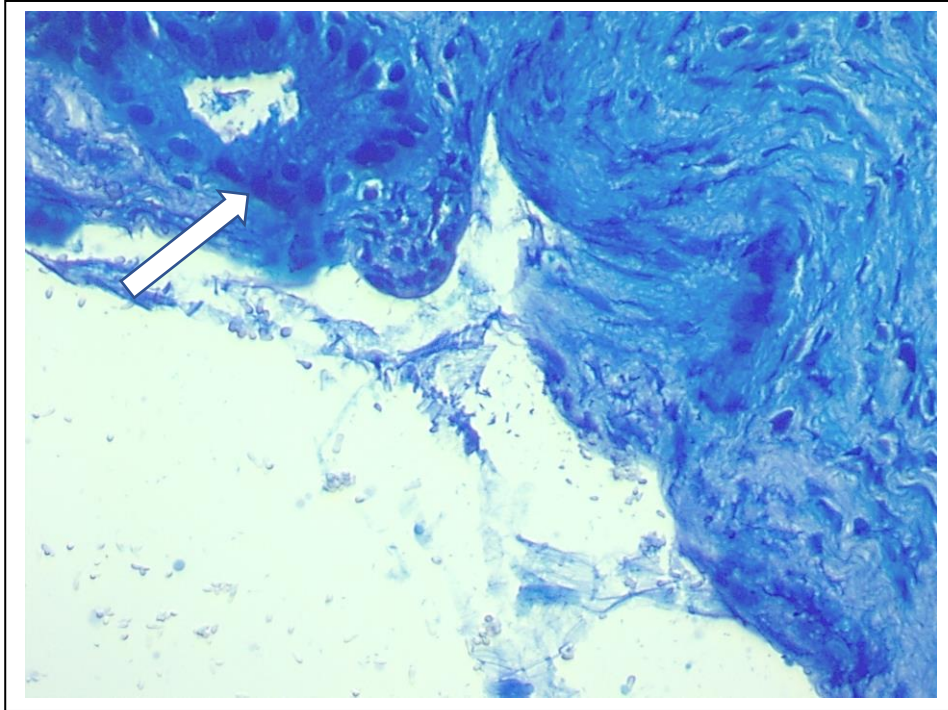
ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის გიმზას მეთოდით შეღებილი ჰისტოლოგიური ანათლების კვლევით ჰელიკობაქტერიის არსებობა დადასტურდა 42 შემთხვევაში (30,7%). მათ შორის, მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტის დროს ჰელიკობაქტერიის არსებობა დადასტურდა შემთხვევათა 22 პაციენტში (28,6 %), ხოლო ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტის დროს 20 პაციენტში (37,7 %); მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტის და ნაღვლის ბუშტის პოლიპის დროს ჰელიკობაქტერიის არსებობა არ დადასტურებულა (იხ. ცხრილი N2, სურათი N2 და N3).

ცხრილი N:2 *Helicobacter Pylori*-ის განაწილება ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზების მიხედვით გიმზას მეთოდით შეღებილ ჰისტოლოგიური ანათლებზე.

ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი	გიმზას მეთოდით შეღებილ ჰისტოლოგიური ანათლებზე ჰელიკობაქტერიის გამოვლინება		
	დადებითი	უარყოფითი	ჯამი
მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტი	22	55	77
მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტი	0	2	2
ნაღვლის ბუშტის პოლიპოზი	0	5	5
ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტი	20	33	53
ჯამი	42	95	137

PCR კვლევით *Helicobacter Pylori*-ის DNA-ის არსებობა დადასტურდა 58 შემთხვევაში (42,3 %). აქედან, მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტის დროს 33 შემთხვევაში (42,9 %), ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტის დროს 23

შემთხვევაში (43.4%); მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტის და ნაღვლის ბუშტის პოლიპის დროს *Helicobacter Pylori*-ის DNA აღმოჩენილი იქნა თითო-თითო შემთხვევაში, შესაბამისად 50 %-ში, და 20%-ში (იხ. ცხრილი N3).

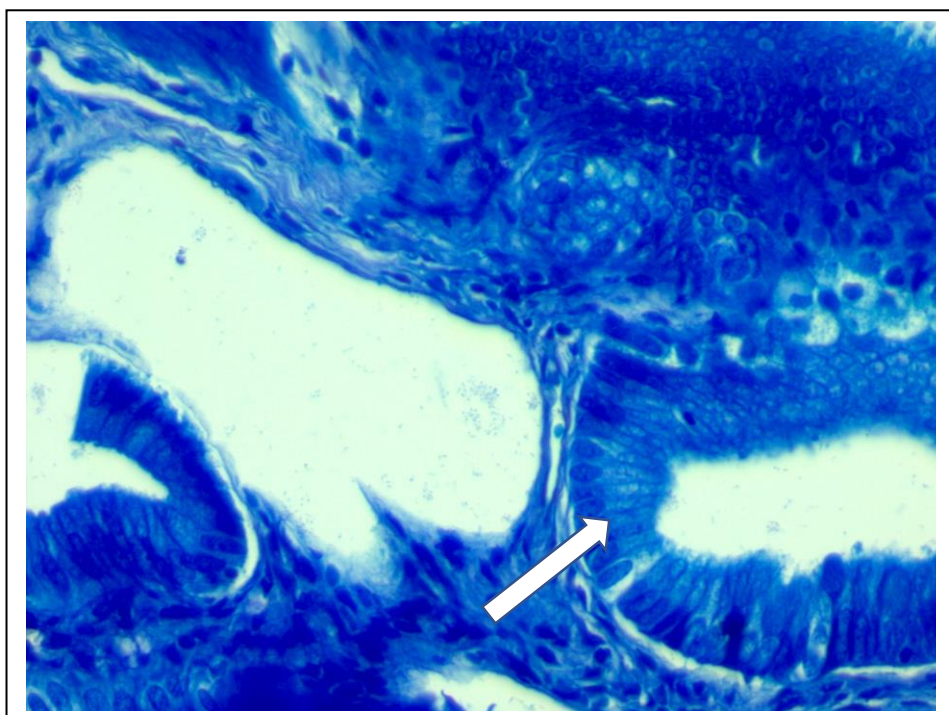


სურათი N2: ნაღვლის ბუშტის ქსოვილი. ჰისტოქიმიური შეღებვა Giemsa-ს მეთოდით. მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტი. თეთრი ისარი - ნაღვლის ბუშტის ჯირკვალი. მფარავი ეპითელიუმი ჩამოფრცქვნილია. გაციფრულებული ჰისტოლოგიური პრეპარატი: Motic Digital Scanner; MoticEasyScan Pro 6, რეზოლუცია 40X:0.26 μ m/pixel

რაც შეეხება ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში ქემოკინების გენის ექსპრესიას, CXCL2 დადებითი (მომატებული) აღმოჩნდა 85 შემთხვევაში (62%), ხოლო CXCL5-ის ექსპრესია მომატებული 79 შემთხვევაში (57.7 %). ორივე გენის ექსპრესია ერთდროულად მომატებული აღმოჩნდა 67 (48.9%) შემთხვევაში. მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტის დროს CXCL2-ის ექსპრესია გამოვლინდა 56 შემთხვევაში (72.7%), ხოლო CXCL5-ის ექსპრესია 58 შემთხვევაში (75.3%); მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტის ორივე შემთხვევაში ორივე ქემოკინის ექსპრესია მომატებული იყო (100%); ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტის დროს CXCL2-ის ექსპრესია გამოვლინდა 23 შემთხვევაში (43.4 %), ხოლო CXCL5-ის ექსპრესია 18 შემთხვევაში (34 %); ნაღვლის ბუშტის პოლიპის დროს CXCL2-ის ექსპრესია

გამოვლინდა 4 შემთხვევაში (80 %), ხოლო CXCL5-ის ექსპრესია 1 შემთხვევაში (20 %). (იხ. ცხრილი N4).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, PCR კვლევით *Helicobacter Pylor*-ის DNA-ის არსებობა დადასტურდა 58 პაციენტში. ამასთანავე, CXCL2-ის მომატებული ექსპრესიის 85 შემთხვევიდან 45 -ში (52,9 %) *Helicobacter Pylor*-ის DNA-ის არსებობა არ დადასტურდა. ასევე, არ დადასტურდა *Helicobacter Pylor*-ის DNA-ის არსებობა CXCL5-ის მომატებული ექსპრესიის 79 შემთხვევიდან 40 შემთხვევაში (50,6 %). (იხ. ცხრილი N5)



სურათი: N3 ნაღვლის ბუშტის ქსოვილი. ჰისტოქიმიური შეღებვა Giemsa-ს მეთოდით. ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტი. თეთრი ისარი - ნაღვლის ბუშტის ჯირკვალი. მფარავი ეპითელიუმი ჩამოფრცქვნილია. გაციფრულებული ჰისტოლოგიური პრეპარატი: Motic Digital Scanner; MoticEasyScan Pro 6, რეზოლუცია 40X:0.26 μ m/pixel

χ^2 ანალიზის შედეგად, სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებას შორის (როგორც ჰისტოლოგიური, (ცხრილი N3) ისე PCR კვლევების შედეგების მიხედვით (ცხრილი N4)) არ დადასტურდა (შესაბამისად, $p=0.3$ და $p=0.8$).

ცხრილი N 3. χ^2 სტატისტიკური ანალიზი ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებას შორის კორელაციის დასადგენად

Chi-Squared Tests			
	Value	df	p
X ²	4.233	3	0.276
N	137		

ცხრილი N 4: χ^2 სტატისტიკური ანალიზი ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და PCR კვლევების შედეგებს შორის კორელაციის დასადგენად

Chi-Squared Tests			
	Value	df	p
X ²	1.170	3	0.760
N	137		

კავშირი ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და მოლეკულურ დონეზე ციტოკინებსა და ქემოკინებზე საპასუხო ანთებითი რეაქციების გამოვლენას შორის შეფასდა ANOVA-ს სტატისტიკური ტესტის გამოყენებით. ანალიზმა გამოავლინა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები CXCL2 მონაცემებში ნაღვლის ბუშტის დაავადების ჯგუფებს შორის ($p = 0.03$) (იხ. ცხრილი N5). ასევე, გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავება CXCL5 მონაცემებში ნაღვლის ბუშტის დაავადების ჯგუფებს შორის ($p < 0.001$) (იხ. ცხრილი N6). ამასთანავე, ორივე ქემოკინის გენის ექსპრესია უფრო ხშირია მწვავე კოლეცისტიტის დროს, ვიდრე ქრონიკული ქოლეცისტიტის დროს.

ცხრილი N 5. ANOVA-ს ანალიზი CXCL2-ის მონაცემებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებების დასადგენად ნაღვლის ბუშტის დაავადებების ჯგუფებს შორის

ANOVA - CXCL2					
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
დიაგნოზი	10083.766	3	3361.255	2.936	0.033

ANOVA - CXCL2					
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Residuals	146563.282	128	1145.026		
Note. Type III Sum of Squares					

ცხრილი 6: ANOVA-ს ანალიზი CXCL5-ის მონაცემებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავების დასადგენად ნაღვლის ბუშტის დაავადებების ჯგუფებს შორის

ANOVA - CXCL5					
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
დიაგნოზი	573263.862	3	191087.954	5.624	<0.001
Residuals	6.749×10 ⁺⁶	128	52729.747		
Note. Type III Sum of Squares					

ცხრილი N 7: *Helicobacter Pylor*-ის DNA-ის კვლევის შედეგების განაწილება ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზების მიხედვით.

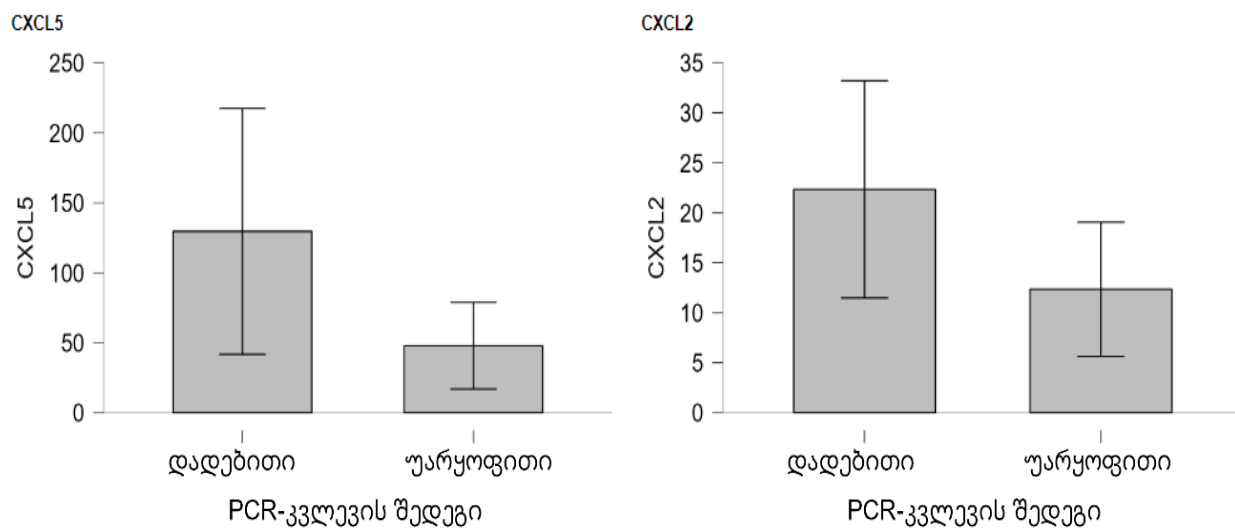
ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი	PCR კვლევით <i>Helicobacter Pylor</i> -ის DNA-ის არსებობის დადასტურება		
	დადებითი	უარყოფითი	ჯამი
მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტი	33	44	77
მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტი	1	1	2
ნაღვლის ბუშტის პოლიპოზი	1	4	5
ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტი	23	30	53
ჯამი	58	79	137

ცხრილი N8: ქემოკინების გენის ექსპრესიის შემთხვევების განაწილება ნაღვლის ბუშტის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზების მიხედვით.

ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი	ქემოკინების გენის მომატებული ექსპრესია		
	CXCL2 გენის მომატებული ექსპრესია	CXCL5 გენის მომატებული ექსპრესია	ჯამი
მწვავე კალკულოზური ქოლეცისტიტი	56	58	77
მწვავე უკენჭო ქოლეცისტიტი	2	0	2
ნაღვლის ბუშტის პოლიპოზი	4	1	5
ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტი	23	18	53
ჯამი	85	79	137

ცხრილი N9: *Helicobacter Pylor*-ის DNA-ის კვლევის შედეგების განაწილება CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიასთან მიმართებით.

ქემოკინების გენის მომატებული ექსპრესია	PCR კვლევით <i>Helicobacter Pylor</i> -ის DNA-ის არსებობის დადასტურება	
	დადებითი	უარყოფითი
CXCL2 გენის მომატებული ექსპრესია - 85 შემთხვევა	40	45
CXCL5 გენის მომატებული ექსპრესია - 79 შემთხვევა	39	40
ორივე გენის ერთდროულად მომატებული ექსპრესია - 67 შემთხვევა	33	34



დიაგრამა N1 *Helicobacter Pylor*-ის DNA-ის კვლევის შედეგების გრაფიკული წარმოდგენა (boxplot) CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიასთან მიმართებით

შედეგების განსჯა

ბილიარული ტრაქტის (ნაღვლის ბუშტი და ნაღვლის სადინარები) ავთვისებიანი სიმსივნეები რთულად სამართავი დაავადებებია. ამასთანავე, მათი ინციდენტობა და მათგან გამოწვეული ლეტალობა მზარდია. ადრეული დიაგნოსტიკა ხერხდება შემთხვევათა არაუმეტეს 35 %-ში, ხოლო დიაგნოზის დაგვიანებით დასმის შემთხვევაში სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა არ აღემატება თორმეტ თვეს. ჰეპატობილიარული სისტემის კიბო, ისევე, როგორც კუჭის კიბო, უმეტეს შემთხვევებში ვითარდება ქრონიკული ანთების ფონზე, რომელიც განიხილება ქსოვილის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის მაპროვოცირებელ პროცესად. კუჭის ანთების (როგორც ქრონიკულის, ისე მწვავეს) და კიბოს გამომწვევად აღიარებულია *H. Pylori*.

ასეთი პირდაპირი კავშირი ნაღვლის გზების ანთებით/სიმსივნურ დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიებს შორის დადგენილი არ არის. მიუხედავად იმისა, რომ ნაჩვენებია კორელაციები ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიებსა და ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში *H. Pylori*-ის არსებობას შორის, არასაკმარისია გამოკვლევები, რომლებიც დაადასტურებს, რომ ნაღვლის ბუშტში განვითარებული ცვლილებები უშუალოდ ჰელიკობაქტერიებითაა გამოწვეული. ნაჩვენებია, რომ *Helicobacter pylori* იწვევს ადამიანის ნაღვლის ბუშტის ეპითელური უჯრედების *in vitro* დაზიანებას, და შესაძლოა, მნიშვნელოვანი როლი ჰქონდეს კალკულოზური ქოლეცისტიტის ჩამოყალიბებაში. მაგრამ *in vivo* კვლევები, ძირითადად შემოიფარგლება იმის მითითებით, რომ *H. Pylori*-ით ინფიცირება ზრდის ნაღვლის გზების დაავადებათა განვითარების რისკს. ამასთანავე, ეს ინფიცირება, როგორც წესი, დასტურდებოდა ან ურეაზული ტესტით ან ELISA specific for anti -*H. pylori* IgG and IgM -ის აღმოჩენით, ან PCR (PCR) მეთოდით - ღვიძლისა და ნაღვლის გზების პათოლოგიის ისეთ ენდემურ ქვეყნებში, როგორიცაა იაპონია, ჩინეთი, პაკისტანი, ჩილე და სხვა.

აღსანიშნავია, რომ ნაღვლის ბუშტის დისფუნქციის მქონე იმ პაციენტების, რომელთა ნაღვლის ბუშტის განდევნის ფრაქცია 35%-ზე დაბალი იყო (განსაზღვრა ხდებოდა ჰეპატობილიარული იმუნოდიაგნოსტიკური მჟავის [HIDA] სკანირებით), 71%-ს აღენიშნებოდა ქრონიკული ქოლეცისტიტის პათოლოგიური ნიშნები, მაგრამ ამ პაციენტების 40%-ს არ ჰქონდა ნაღვლის ბუშტის კენჭების მტკიცებულება. ამასთანავე,

ასეთი პაციენტების 73.2%-ს ჰქონდა გასტროეზოფაგური რეფლუქს-დაავადება (GORD), ხოლო 58.4%-ს - გასტრიტი (*Sabbaghian et al. 2008*).

ასეთი დაკვირვება ბუნებრივად აღძრავს კითხვას, შეიძლება თუ არა ნაღვლის ბუშტის ბაქტერიულმა კოლონიზაციამ გამოიწვიოს ნაღვლის ბუშტის ქრონიკული ანთება, ისევე როგორც *H. Pylori* იწვევს კუჭის ქრონიკულ ანთებას. ზოგადად მიღებულია, რომ ნაღვლის გზების ობსტრუქციამ და შემდგომმა ნაღვლის სტაზმა შეიძლება გამოიწვიოს ბაქტერიების ჭარბი ზრდა და პიგმენტური ნაღვლის კენჭების განვითარება. კვლევებით დადგენილია რომ ქოლესტერინის კენჭების 11-20%, რომლებიც ითვლებოდა სტერილურად, კოლონიზირებულია ბაქტერიებით (*Stewart et al. 2006*);

(*Stewart et al. 2002*) ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ბაქტერიები შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნისთვის. *Stathopoulos*-მა და თანაავტორებმა უჩვენეს კავშირი ნაღვლის ბუშტში კენჭებსა და ქრონიკულ გასტრიტს შორის (*Stathopoulos et al. 2006a*). მათ კვლევაში 19 პაციენტიდან 14-ს სიმპტომატური ნაღვლის ბუშტის კენჭებით და ზომიერი და გამოხატული გასტრიტით, კუჭში დაუდასტურდათ *H. Pylori*. თუმცა, ავტორებმა არ გამოიკვლიეს *H. Pylori*-ს არსებობა ნაღვლის ბუშტში.

საქართველოში არ ჩატარებულა ჰელიკობაქტერიების კვლევა ბილიარული პათოლოგიის მქონე პაციენტებში, შესაბამისად, არ არის ცნობილი *H. pylori*-ის პრევალენსი ნაღვლის ბუშტის და ნაღვლის სადინარების კიბოს და ანთებითი დაავადებების დროს. მით უფრო, არ ჩატარებულა კვლევა ბილიარული პათოლოგიის პათოგენეზში *H. pylori*-ის როლის გამოსავლენად.

წარმოდგენილი კვლევა მიზნად ისახავდა შეემოწმებინა ჰიპოთეზა, რომ *H. pylori*, ნაღვლის ბუშტსა და სადინარებში შეიძლება იწვევდეს სპეციფიკურ ანთებით რეაქციებს (იმის ანალოგიურად, როგორც ეს ხდება კუჭში). ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა *Helicobacter Pylori*-ის გავრცელება და CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენების ექსპრესია ნაღვლის ბუშტის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

კვლევამ ვერ გამოავლინა კორელაცია ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიის ინფექციას შორის, თუმცა, სარწმუნო კორელაცია დადასტურდა ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ქემოკინების გენების ექსპრესიას შორის.

იმ 85 ნაღვლის ბუშტიდან, რომელთა ქსოვილში დადასტურდა CXCL2 გენის ექსპრესიის მატება, H. Pylori-ის არსებობა PCR-ის მეთოდით დადასტურდა მხოლოდ 40 შემთხვევაში, ხოლო იმ 79 ნაღვლის ბუშტიდან, რომელთა ქსოვილში დადასტურდა CXCL5 გენის ექსპრესიის მატება, H. Pylori-ის არსებობა PCR-ის მეთოდით დადასტურდა მხოლოდ 39 შემთხვევაში. ამასთანავე, ორივე დასახელებული გენის ექსპრესიის ერთდროულად მატება დაფიქსირდა 67 ნაღვლის ბუშტში, მათგან 33 შემთხვევაში იქნა დადასტურებული H.Pylori-ის არსებობა PCR-ის მეთოდით.

იმის ახსნა, თუ რატომ შეიძლება გაიზარდოს ქიმოკინების გენების ექსპრესია Helicobacter pylori-ის არარსებობის შემთხვევაში, შესაძლებელია სხვადასხვა ბიოლოგიური და პათოლოგიური ფაქტორების გათვალისწინებით:

ნაღვლის ბუშტის დაავადებები, განსაკუთრებით ქოლეცისტიტი (ნაღვლის ბუშტის ანთება), შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა ინფექციით. მიუხედავად იმისა, რომ ნაღვლის ბუშტის ანთებასთან უფრო ხშირად ასოცირდება ბაქტერიული ინფექციები, ვირუსულმა ინფექციებმაც შეიძლება შეასრულოს იგივე როლი. ქიმოკინების ექსპრესიის მატება შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ბაქტერიულმა ან ვირუსულმა ინფექციებმა, რომლებიც განაპირობებენ ნაღვლის ბუშტის ან მიმდებარე ქსოვილების ანთებით რეაქციებს.

ქიმოკინების ექსპრესიის მატება შეიძლება წარმოადგენდეს არაინფექციური ანთების შედეგსაც. ნაღვლის ბუშტში ასეთი ანთება შეიძლება გამოწვეულ იქნას ნაღვლის ბუშტის კენჭებით (ქოლელითიაზი) და/ან ნაღვლის ნალექით, ან წარმოადგენდეს აუტოიმუნური რეაქციის გამოვლინებას. ყველა აღნიშნულ შემთხვევაში შესაძლებელია მოხდეს იმუნური სისტემის სტიმულირება, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ქიმოკინების ექსპრესიის ზრდა. ქიმოკინების ექსპრესიის მატება ასევე შეიძლება იყოს სისტემური ანთებითი რეაქციების ან თანმხლები დაავადებების გამოხატულება.

CXCL2 (ასევე ცნობილი როგორც MIP-2 α - მაკროფაგების ანთებითი პროტეინი-2 ალფა) და CXCL5 (ასევე ცნობილი როგორც ENA-78 - ეპითელიდან მიღებული ნეიტროფილების გამააქტიურებელი პროტეინი 78), არიან ქიმოკინები, რომელიც მონაწილეობს ნეიტროფილების რეკრუტირებასა და აქტივაციაში, რაც ხელს უწყობს ანთების განვითარებას. მათი გაზრდილი ექსპრესია ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში შეიძლება მიუთითებდეს ამ ქიმოკინების პოტენციურ ჩართვაზე ქოლეცისტიტის

პათოგენეზში, რაც შეიძლება შეიცავდეს იმ მიდგომების და მექანიზმების შემუშავების პოტენციალს, რომლებიც მიმართული იქნება თერაპიული ჩარევებისა და/ან პრევენციული სტრატეგიების დახვეწისაკენ.

ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში გაზრდილი CXCL2 და CXCL5 გენების ექსპრესია, მართალია, არ არის კორელაციაში H. Pylori-ის პრევალენტობასთან, მაგრამ ის ფაქტი, რომ მათი ერთობლივად თანაარსებობა აღინიშნება შემთხვევათა 47,1-49,4 %-ში, ვერ გამორიცხავს მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობას. ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში CXCL2 და CXCL5 გენების გაზრდილ ექსპრესიასა და Helicobacter pylori-ის დადასტურებულ პრევალენტობას შორის პოტენციურ კავშირის შესწავლა, მიზანშეწონილია, გაგრძელდეს და უფრო დიდ მასშტაბზე. ეს დასკვნა თანხვედრაშია დასკვნასთან, რომელიც მიღებულია Helicobacter pylori-ით ნაღვლის ბუშტის ინფიცირებისა და ქრონიკული ქოლეცისტიტის და ქოლელითიაზის ურთიერთკავშირის სისტემური მიმოხილვისა და მეტა-ანალიზის შედეგად (Satoshi Ida; Masayuki Watanabe; Hideo Baba 2015)

ცნობილია, რომ ნაღვლის ბუშტის პოლიპები ნაღვლის ბუშტის კიბოს მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. შემდგომი კვლევები, განსაკუთრებით პროსპექტული კვლევები, მნიშვნელოვანია იმის გასარკვევად, მონაწილეობს თუ არა H. Pylori-ული ინფექცია ნაღვლის ბუშტის პოლიპებიდან ნაღვლის ბუშტის კიბოს განვითარებაში და შეუძლია თუ არა მის ერადიკაციას ითამაშოს პრევენციული როლი.

სამწუხაროდ, ამ მიმართულებით ჩვენი კვლევის შედეგები არ იძლევა რამე მოსაზრების გამოთქმის ვარაუდს, რადგანაც ჩვენს მიერ გამოკვლეული ნაღვლის ბუშტის პოლიპოზის 5 შემთხვევიდან არც ერთში დადასტურდა H. Pylori-ის არსებობა (არც PCR და არც ჰისტოლოგიური კვლევით).

ნაჩვენები იქნა, რომ CagA გენის ექსპრესია მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო ნაღვლის ბუშტის კიბოს მქონე პაციენტებში, ვიდრე ქოლელითიაზით დაავადებულებში (36.2% და 9.1%-შესაბამისად, $p < 0.05$), რაც სავარაუდოს ხდის რომ ის შეიძლება იყოს ჩართული სწორედ CagA მექანიზმის გამოყენებით (Boonyanugomol et al. 2012). პოტენციური მექანიზმები, რომლითაც H. pylori -მა შეიძლება გავლენა იქონიოს ბილიარული დაავადებების განვითარებაზე ან პროგრესირებაზე, შეიძლება ასე ჩამოყალიბდეს:

მიუხედავად იმისა, რომ ენტეროჰეპატური ჰელიკობაქტერიები, როგორცაა *H. hepaticus* და *H. bilis*, რომლებიც ლაბორატორიულად პირველად იქნა აღმოჩენილი მღრღნელებში, ითვლება ნორმალური ფლორის კომპონენტად (Yakoob et al. 2011), ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ *H. bilis* და *H. hepaticus* ანტისხეულების მნიშვნელოვნად მაღალი დონე ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით (Ananieva et al. 2002).

ამ ურეაზას წარმომქმნელმა ბაქტერიებმა შეიძლება გამოიწვიონ ქვების წარმოქმნა შარდოვანას ამიაკად ჰიდროლიზირებით, რაც ზრდის pH-ს და ხელს უწყობს მარილების დალექვას, რაც იწვევს შემდგომ ქვების წარმოქმნას (KAUFMAN et al. 1989); (Hammes et al. 2003). კვლევებით დადგენილია რომ ოთხივე ურეაზადადებით *Helicobacter* სახეობას (*H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. pylori* და *H. mustelae*) აქვს კალციუმის დალექვის უნარი (Belzer et al. 2006).

ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ურეაზადადებითი *Helicobacter* სახეობებმა, რომლებსაც შეუძლიათ ნაღვლის სადინარებში გადარჩენა ან კოლონიზაცია, შეიძლება გამოიწვიონ ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნა, როგორც უშუალოდ მათი ურეაზას აქტივობით, ასევე ირიბად იმუნური პასუხის საშუალებით. *H. Pylori*-ის DNA-ის იზოლირება ნაღვლის ბუშტის კენჭიდან კიდევ უფრო ადასტურებს მის არსებობას ნაღვლის ბუშტში (Misra et al. 2007).

H. pylori-ით გამოწვეული ანთება კუჭსა და 12-გოჯა ნაწლავში, შეიძლება ირიბად მოქმედებდეს ბილიარულ სისტემაზე, რაც ხელს უწყობს ქრონიკული ქოლეცისტიტის მსგავსი მდგომარეობების განვითარებას, კერძოდ, *H. pylori* ინფექციამ შესაძლოა პოტენციურად შეცვალოს ნაღვლის შემადგენლობა, გამოიწვიოს ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნა ან გავლენა მოახდინოს ნაღვლის ბუშტის ფუნქციაზე. *H. pylori*-ით გამოწვეულმა იმუნურმა რეაქციამ შესაძლოა ასევე იქონიოს გავლენა ბილიარულ სისტემაზე, თუმცა კონკრეტული მექანიზმები ჯერ კიდევ შესწავლილი და გასაშიფრია (J.-W. Lee et al. 2010; Takahashi et al. 2014)

H. pylori ინფექციით გამოწვეული ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანის სეკრეციის დარღვევამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ქოლესტაზს, ნაღვლის ფიზიკური და ქიმიური თვისებების შეცვლას და, შედეგად, ნაღვლის ბუშტის კენჭის წარმოქმნას (Dangtakot et al. 2017).

კვლევებმა ასევე აჩვენა, *H. Pylori*-ული ინფექციით გამოწვეული ქსოვილის ქრონიკული დაზიანება, ლოკალიზაციისაგან დამოუკიდებლად, იწვევს ანთებით პასუხს. ამასთანავე, *H. Pylori*-ს შეუძლია გამოიწვიოს ანტისხეულების წარმოქმნა იმუნური პასუხის მეშვეობით, რაც, თავის მხრივ, შესაძლოა ხელს უწყობდეს ნაღვლის ქვების წარმოქმნას (*Cantley and Neel 1999*).

H. pylori-ულ ინფექციასა და ნაღვლის კენჭებს შორის კავშირი შეიძლება შეიძლება ეფუძნებოდეს ასეთ პოტენციურ მექანიზმსაც: ერთი მხრივ, *H. pylori*-ის შეუძლია წარმოქმნას ოქსიდაციური სტრესის და თავისუფალი რადიკალების რეაქციების ინდუქცია - დიდი რაოდენობით ისეთი აქტიური ნივთიერებების გამოყოფით, როგორიცაა IL-1, IL-6 და TNF- α (48), რომლებიც მონაწილეობს ნაღვლის ბუშტის ანთებითი პროცესების განვითარებაში და ნაღვლის კენჭების პათოგენეზში (*D. Zhou et al. 2013*) (*Kasprzak et al. 2015*). მეორე მხრივ, *H. pylori*-ით კოლონიზაციამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ბილიარული კენჭების წარმოქმნის რისკის გაზრდას, თუ ვივარაუდებთ, რომ ის წარმოქმნის კერას, რომელზედაც მოხდება ნაღვლის პიგმენტების დალექვა/პრეციპიტაცია კენჭების წარმოქმნით. ამასთანავე, ურეზადადებით *Helicobacter*-ის სახეობებს შეუძლია კალციუმის დალექვა და ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნის ინიციაცია. და კიდევ, *H. Pylori*-ის ბეტა-გლუკურონიდაზას, ბაქტერიულ ჰიდროლაზას და ფოსფოლიპაზას ძალუმს ნაღვლის დეკონიუგაციისა და ფოსფატიდილქოლინის ჰიდროლიზში მონაწილეობა, რაც ხელს უწყობს თავისუფალი ბილირუბინის, თავისუფალი ნაღვლის მჟავების და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზს. თავისუფალი კალციუმის იონი თავისუფალ ბილირუბინთან ერთად ილექება კალციუმის ბილირუბინატის წარმოქმნით, რაც თავისუფალ ნაღვლის მჟავებთან და თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებთან ერთად, წარმოადგენს ყავისფერი პიგმენტური ქვების ძირითად კომპონენტებს (*Monstein et al. 2002*) (*Belzer et al. 2006*)(*Y. Wang et al. 2018*)

ცალკე საკითხია, რამდენად ცალსახად ადასტურებს *H. Pylori*-ის იდენტიფიკაცია ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში მის იქ ბაქტერიის ფორმით არსებობას. საზოგადოდ, *H. Pylori* არსებობს კუჭის მჟავე გარემოში კუჭის მჟავის განეიტრალების და კუჭის ლორწოვან გარსში გადარჩენის უნარის გამო. თუმცა, *H. pylori*-ის არსებობა კუჭის მიღმა რაიონებში, მათ შორის ნაღვლოვან გარემოში (ნაღვლის ბუშტში და ნაღვლის სადინარებში), აჩენს საინტერესო კითხვებს მისი გადარჩენის მექანიზმების

შესახებ განსხვავებული (კუჭისგან განსხვავებული) pH-ის პირობებში. თუმცა, საგულისხმოა, რომ *H. Pylori* -ული ინფექციის არსებობა ნაღვლის ბუშტის ლორწოვან გარსში, სარწმუნოდ არის დაკავშირებული კუჭში მის არსებობასთან (Waluga et al. 2015).

ჯვარედინი კვლევით, რომელიც ჩატარებულ იქნა პაკისტანში, 2023 წლის ნოემბრიდან 2024 წლის აპრილამდე პერიოდში, King Edward Medical University-ის Mayo Hospital-ში, რომელშიც გამოკვლეული იქნა 141 პაციენტის ნაღვლის ბუშტის (ქოლეცისტექტომიის შემდეგ) და კუჭის ბიოფსიის ნიმუშებში *H. pylori*-ის არსებობა ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით. *H. pylori* აღმოჩნდა კუჭის ლორწოვან გარსში პაციენტების 53,2%-ში, ხოლო ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანში - 17,7%-ში. ორივე ლოკაციაზე *H. Pylori*-ის თანაარსებობა დაფიქსირდა პაციენტების 12.1%-ში. ეს შედეგები მიუთითებს *H. Pylori*-ის შეზღუდულ როლზე ნაღვლის ბუშტის დაავადებებში, რაც ხაზს უსვამს მიზნობრივი სკრინინგისა და მკურნალობის სტრატეგიების განვითარების საჭიროებას, განსაკუთრებით *H. Pylori*-ის მაღალი გავრცელების ადგილებში (Safdar 2024).

ამასთანავე, ძნელია ცალსახა დასკვნის გამოტანა იმის თაობაზე, რომ ჰელიკობაქტერიის DNA-ის ღვიძლში აღმოჩენა მიკრობის ჭეშმარიტ კოლონიზაციას ადასტურებს, თუ მხოლოდ ჰელიკობაქტერიის და/ან მისი DNA-ის ენტერო-ჰეპატურ ცირკულაციის მაჩვენებელია. ვინაიდან ნაღვლის გზებიდან ჰელიკობაქტერიის კულტურის გამოყოფა უმეტესწილად ვერ ხერხდება, საფუძველი აქვს იმის ვარაუდსაც, რომ შემთხვევათა ნაწილში, პორტული ცირკულაციიდან ნაღველში შეიძლება ხვდებოდეს არა „ცოცხალი“ ჰელიკობაქტერია, არამედ მისი DNA, რომლის დეტექციაც ხდება PCR კვლევით. ამ ვარაუდს ხელს უწყობს ჩვენი მონაცემებიც, რომლის თანახმადაც, ჰისტოლოგიურად (გიმზას შეღებვით) *Helicobacter Pylori* აღმოჩენილი იქნა 42 შემთხვევაში (30,7 %), ხოლო PCR მეთოდით - 58 შემთხვევაში (42,3 %). PCR მეთოდით *Helicobacter Pylori*-ის დეტექციის უფრო მაღალ სიხშირეს გიმზას მეთოდით დეტექციასთან შედარებით აღნიშნავენ სხვა ავტორებიც. თუმცა, არსებობს კვლევები, რომელთა თანახმადაც ჰისტოლოგიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური გამოკვლევებით *Helicobacter Pylori*-ის დეტექციის სიხშირე დაახლოებით თანაბარია. ყოველივე აღნიშნული მიუთითებს ნაღვლის ბუშტში

Helicobacter Pylori-ის დეტექციის მეთოდოლოგიის შემდგომი დახვეწის და სტანდარტიზაციის აუცილებლობას.

როგორც ცნობილია, დაბადებისას ბავშვს ჰელიკობაქტერიები არ აღენიშნება. დაინფიცირება ხდება ნეონატალურ პერიოდში, სხვადასხვა ვადაზე (Lupu et al. 2022). ეს პოსტულატი, როგორც წესი, ეხება კუჭ-ნაწლავის დაინფიცირებას, ნაღვლის გზები კი გაცილებით მაღალი ხარისხის იზოლაციით და, შესაბამისად, სტერილურობით უნდა ხასიათდებოდეს შემდგომ პერიოდშიც.

ღვიძლი და ნაღვლის გზები აღჭურვილია ბაქტერიების წინააღმდეგ დაცვის მექანიზმებით, როგორებიცაა ანატომიური ბარიერი (ოდის სფინქტერი, ჰეპატოციტებს შორის მჭიდრო კავშირები), მექანიკური/ფიზიკური გაწმენდის უნარი (ნაღვლით და სადინარების ლორწოვანი ჯირკვლების სეკრეტით ჩამორეცხვა), ქიმიური ფაქტორები (ტუტე გარემო, ნაღვლის მჟავები), იმუნური დაცვა (კუჭფერის უჯრედები, იმუნოგლობულინები) (Lupu et al. 2022).

ოდის სფინქტერი, რომელიც მოთავსებულია ნაღვლის გზების და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის შესაყარზე, ეწინააღმდეგება თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსის რეფლუქსს და ბაქტერიების გავრცელებას ნაღვლის გზებში. კუჭფერის უჯრედებსა და ჰეპატოციტებს შორის მჭიდრო კავშირები ეწინააღმდეგება მოცირკულაციე ბაქტერიებისა და ტოქსიკური მეტაბოლიტების შეღწევას ღვიძლის უჯრედებში, ნაღვლის კალაპოტში და ნაღვლის სადინარების ქსოვილში; ნაღველი და ნაღვლის სადინარების ლორწოვანი ჯირკვლების სეკრეტი, მათში არსებულ იმუნოგლობულინ A-სთან ერთად, ეწინააღმდეგება ბაქტერიების კოლონიზაციას (J. Y. Sung, Costerton, and Shaffer 1992); (Tian et al. 2020).

მიუხედავად ზემოთქმულისა, ცხადია, რომ ჰელიკობაქტერიები, ისევე როგორც ნაწლავური ფლორის სხვა წარმომადგენლები, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ღვიძლსა და ნაღვლის გზებში მაინც შეიძლება მოხვდეს ორი გზით: 1. ფატერის დვრილის გავლით (აღმავალი გზით), და 2. ენტერო-ჰეპატური ტრანსლოკაციის შედეგად (პორტული სისხლით ან ლიმფით).

აღმავალი გზა. თორმეტგოჯა ნაწლავის დიდი დვრილი (ფატერის დვრილი), რომლითაც მთავრდება ნაღვლის საერთო სადინარი, მოთავსებულია თორმეტგოჯა ნაწლავის დასწვრივი ნაწილის უკანა-მედიალურ კედელში. დვრილის სიგრძე - 3 მმ აღწევს, სიგანე - 4 მმ. ნაღვლის საერთო სადინარის კედელი (მისი სფინქტერული

ნაწილის გარდა) შედგება ფიბროზული და ელასტიური ბოჭკოებისგან და ერთეული კუნთოვანი ბოჭკოებისგან, ხოლო მისი შიგნითა ზედაპირი დაფარულია ერთშრიანი ცილინდრული ეპითელიუმით. ფატერის დვრილი და ნაღვლის სადინარის სფინქტერული ნაწილი ჰისტოლოგიურად განსხვავდება ნაღვლის საერთო სადინარის სხვა ნაწილებისგან ლორწოვანი გარსის ძლიერი დანაოჭებით და კუნთოვანი ბოჭკოების სიუხვით. ეს კუნთოვანი ბოჭკოები წარმოქმნის დამოუკიდებელ სფინქტერებს ნაღვლის და პანკრეასის სადინარებისათვის, და მათი შეერთების შემდეგ - ტერმინალურ სფინქტერს, ოდის სპინქტერს. ამ სპინქტერების შეთანხმებული „შეკუმშვითა“ და „გახსნით“ რეგულირდება ნაღვლის და პანკრეასის წვენის გადასვლა თორმეტგოჯა ნაწლავში, ნაღვლის ბუშტში ნაღვლის დაგროვება, თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსის რეფლუქსის, ასევე ნაღვლის პანკრეასში და, პირიქით, პანკრეასის წვენის ნაღვლის სადინარებში გადასვლის პრევენცია (Funch-Jensen 1990); (Woods et al. 2005); (Wyatt 1967). (იხ. სურათი N 4.)

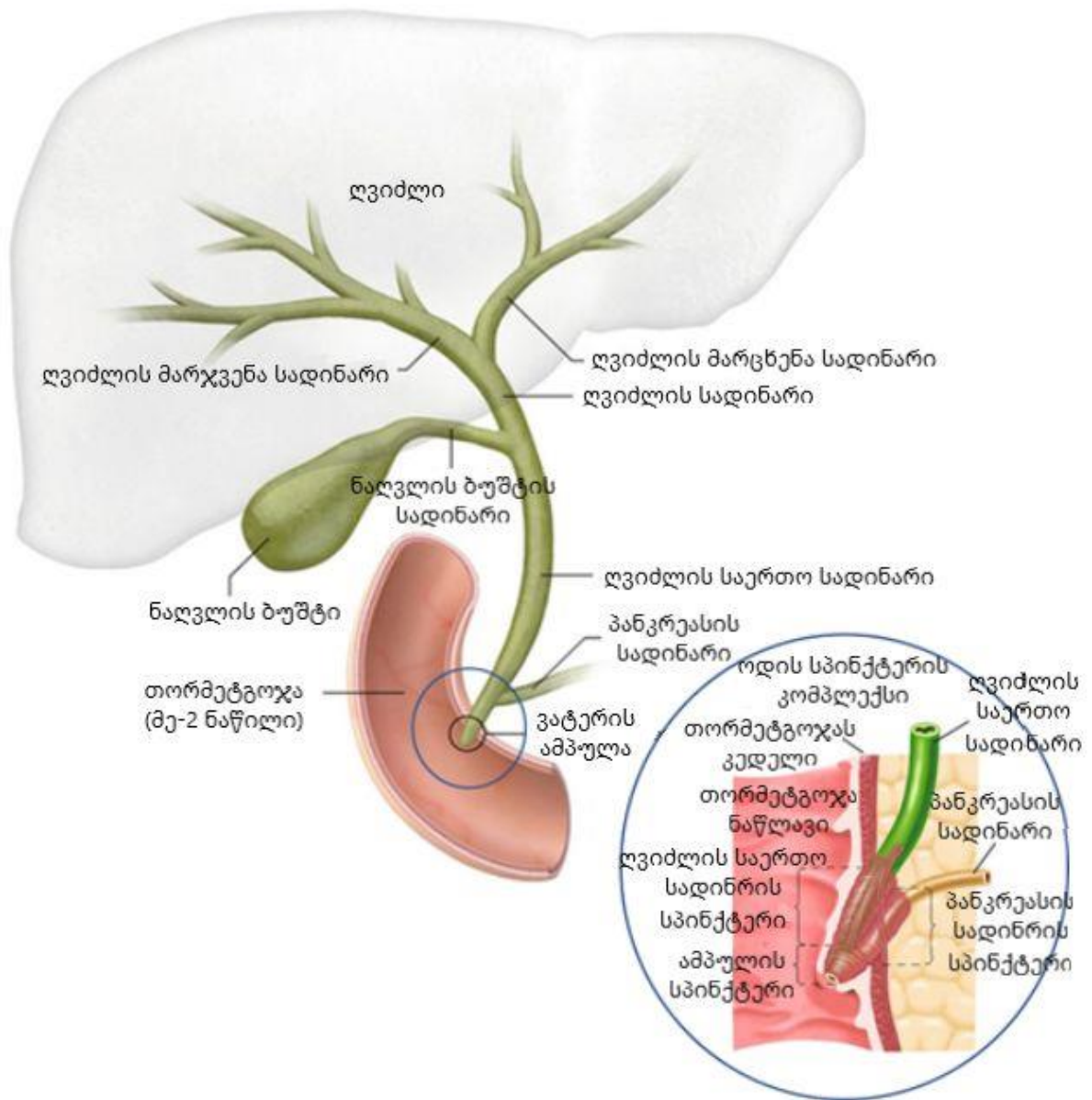
სადინარებში ნაღვლის გავლა ხორციელდება წნევის გრადიენტით. ადამიანის ღვიძლის მაქსიმალური სეკრეტორული წნევა არის 30 მმ Hg. ნორმალურ პირობებში, სანაღვლე სისტემაში წნევა არასოდეს აღწევს ასეთ ნიშნულს, რადგან ნაღვლის გავლა თორმეტგოჯა ნაწლავში ან ნაღვლის ბუშტში ნაღვლის დაგროვება ადვილად მიიღწევა ნაკლები წნევის პირობებში. ღვიძლგარეთა ნაღვლის სადინარებში წნევა მერყეობს 5-15 მმ Hg-ს შორის. თუ ნაღვლის ბუშტი ცარიელია, წნევა ნაღვლის სადინარებთან შედარებით ნაკლებია და ამიტომ ივსება ნაღველით. როდესაც ნაღვლის ბუშტი სავსეა, წნევა იზრდება ნაღვლის სადინარებში, რის შედეგადაც იხსნება სფინქტერი და ფატერის დვრილი. მსგავსი პროცესი ხდება მაშინ, როდესაც ნაღვლის ბუშტი იწყებს შეკუმშვას და აიძულებს ნაღველს გადავიდეს ნაღვლის საერთო სადინარში. სადინრიდან თორმეტგოჯა ნაწლავში ნაღვლის გავლისას სფინქტერი რიტმულად იხსნება და იხურება ყოველ 3-7 წამში (Funch-Jensen 1990).

სანაღვლე გზების მოტორული ფუნქცია რეგულირდება ჰორმონალური და ნერვული სისტემებით. ენტეროჰორმონი ქოლეცისტოკინინი იწვევს ნაღვლის ბუშტის შეკუმშვას და ოდდის სფინქტერის მოდუნებას (Wank 1998); (Tian et al. 2020). ნაღვლის ბუშტი და სადინარები უხვად არის მომარაგებული ნერვული დაბოლოებებით, რომელთა ნაწილიც წარმოადგენს დაჭიმულობის ბარორეცეპტორებს, მეორე ნაწილი კი – ტკივილის რეცეპტორებს. ნაღვლის ბუშტისა და ნაღვლის გზების კუნთოვან

გარსშიარსებული რეცეპტორები არეგულირებს მიოტონუსს (Balemba, Salter, and Mawe 2004); (M. Ahmed 2018). ნაღვლის ბუშტის ინერვაციაში მონაწილეობს მარჯვენა ვაგუსის (პარასიმპათიკური) და შიგნეულობის დიდი და მცირე ნერვების (სიმპათიკური) მონაწილეობით შექმნილი ფაშვის წნულის ტოტები, ასევე მარცხენა ვაგუსისა და დიაფრაგმის მარჯვენა ნერვის ბოჭკოები. ფაშვის წნულიდან ნერვული ბოჭკოები მიყვება სისხლძარღვებს ნაღვლის ბუშტისა და სადინარებისაკენ და მათ კედელში წარმოქმნის ადვენტიციურ, კუნთოვან და ლორწოვან წნულებს.

პარასიმპათიკური ინერვაციის გააქტივება იწვევს ნაღვლის ბუშტის კედლის კუნთების შეკუმშვას და სფინქტერების გახსნას, რითაც ხელს უწყობს თორმეტგოჯა ნაწლავში ნაღვლის გადასვლას. სიმპათიკური ინერვაცია კი იწვევს შებრუნებულ ეფექტს (Balemba, Salter, and Mawe 2004). აღნიშნულის გათვალისწინებით, ძნელად წარმოსადგენია *Helicobacter*-ების აღმავალი გზით შეღწევა ისეთი ადამიანის ნაღვლის გზებში, რომელსაც არ აღენიშნება ნაღვლის საერთო სადინარის ტერმინალური ნაწილის სფინქტერული აპარატის დისფუნქცია. ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ ასეთი დისფუნქციის პირობებში, ღვიძლსა და ნაღვლის გზებში შეაღწევს არამართო ჰელიკობაქტერიები, არამედ კუჭ-ნაწლავის სხვა მიკრობებიც, რაც ართულებს ჰეპატობილიარული პათოლოგიების განვითარებაში ჰელიკობაქტერიების როლის გამოკვლევას.

აღნიშნულის გათვალისწინებით სწორად გააზრება და შემდგომი დადასტურება სჭირდება ისეთი კვლევის შედეგებს, რომლის დასკვნებიც ეფუძნება „აღმავალი გზის“ პრინციპს.



სურათი N4: ბილიარული ტრაქტი და მისი დისტალური ნაწილის სფინქტერული აპარატი.

ასე მაგალითად, Kankaria-ს და თანაავტორთა მიერ გამოთქმულია ვარაუდი, რომ *H. pylori*-ული აღმავალი ინფექცია კუჭიდან და თორმეტგოჯა ნაწლავიდან ნალვლის გზებისკენ, შეიძლება მონაწილეობდეს ნალვლის კენჭების წარმოქმნასა და ჰეპატობილიარული კარცინომის განვითარებაში. ეს ვარაუდი ემყარება 116 პაციენტის კვლევის შედეგებს: ყველა პაციენტს ჩაუტარდა გასტროსკოპია და კუჭის ანტრალური ნაწილის ბიოფსია, რასაც მოჰყვა ლაპაროსკოპიული ქოლეცისტექტომია. კუჭის ლორწოვანი გარსი და ნალვლის ბუშტის ლორწოვანი გარსი დაექვემდებარა ვარსინის (Warthin) გავერცხვლის მეთოდით შლებილი ანათლების ჰისტოლოგიურ გამოკვლევას. კვლევამ აჩვენა მნიშვნელოვან პოზიტიური კავშირი კუჭში *H. pylori*-ის

არსებობას და ქრონიკულ ქოლეცისტიტსა და ქოლელითიას შორის, რაც ავტორთა აზრით მიუთითებს, რომ *H. pylori*-ის კუჭში კოლონიზაციას შეუძლია აღმავალი გზით მოახდინოს ბილიარული პათოლოგიების განვითარება (*Kankaria, Madagond, and Bhat 2023*).

ჩვენს ამ ექვს ადასტურებს უახლესი გამოკვლევა, რომლის ეფუძნება 2019-2022 წლებში შესწავლილი ბილიარული პათოლოგიის მქონე 317 პაციენტის გამოკვლევის შედეგებს. მათგან 247-ს ჰქონდა კეთილთვისებიანი დაავადება, ხოლო 70-ს - ავთვისებიანი. კეთილთვისებიანი დაავადების მქონე პაციენტებს სტატისტიკურად უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ მნიშვნელოვანი სიმპტომები: მუცლის ტკივილი (81.4% 57.1%-ის წინააღმდეგ, $P = 0.000$), გულისრევა (31.2% 14.3%-ის წინააღმდეგ), ღებინება (30.0% 12.9%-ის წინააღმდეგ, $P = 0.004$) და შემცივნება (10.9% v. 2.9%, $P = 0.039$); თუმცა სიყვითლე (12.6% v. 37.1%, $P = 0.000$) უფრო ხშირი იყო ავთვისებიანი დაავადების მქონე პაციენტებში. გამოკვლეული 317 პაციენტის ნაღვლში 105 (40.5%) შემთხვევაში დადასტურდა *Escherichia coli*-ის არსებობა, 41 (15.8%) შემთხვევაში *Klebsiella pneumoniae*-ს არსებობა, ხოლო 30 (11.6%) შემთხვევაში *Pseudomonas aeruginosa*-ს არსებობა (*T. Liu et al. 2024*).

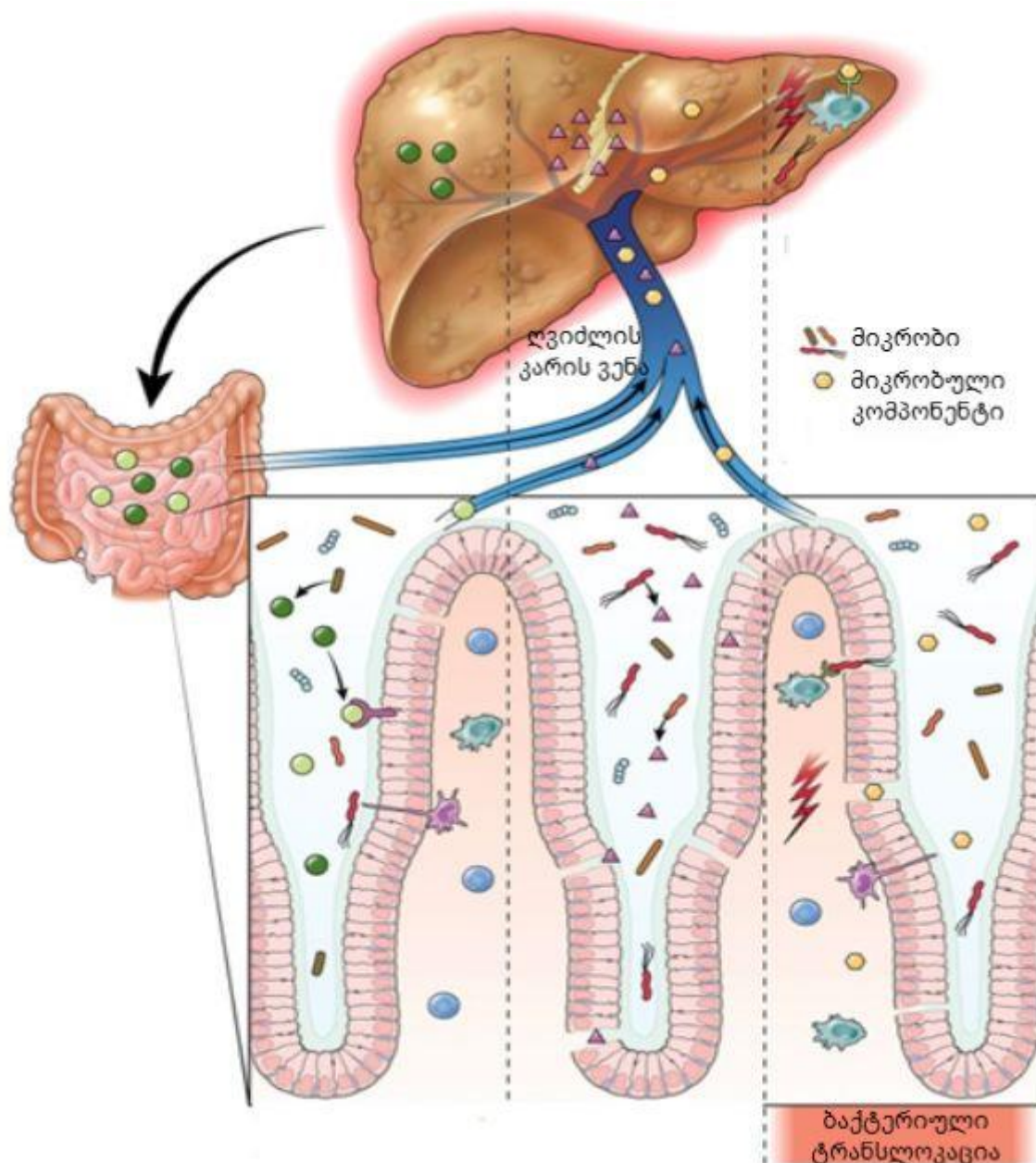
ბაქტერიული ტრანსლოკაცია. სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში ნაწლავის გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების მოხვედრას პორტული სისხლის მიმოქცევაში, ან ნაწლავის ლიმფურ ქსელში, ხოლო შემდგომ კი სისტემურ ჰემოცირკულაციაში და შინაგან ორგანოებში, ბაქტერიული ტრანსლოკაცია ეწოდება (*Deitch 1989*); (*J. Kordzaya 2000b*). მიჩნეულია, რომ მის განვითარებაში მონაწილეობს შემდეგი აუცილებელი პათოგენური ფაქტორები: ნაწლავის მიკროფლორის ჭარბი ზრდა, ნაწლავის ლორწოვანის დაზიანება, იმუნური სისტემის დაზიანება და ენდოტოქსემია (*Clements et al. 1996*); (*Ma Li et al. 1989*). (იხ. სურათი N5 .)

ავტორთა უმრავლესობა მიიჩნევს, რომ ნაწლავის სანათურში ნაღვლის დინების შეფერხება იწვევს ნაწლავის მიკროფლორის გადაჭარბებულ ზრდას. ამ ჰიპოთეზას მხარს უჭერს სხვადასხვა კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევები, სადაც ნაჩვენებია ნაღვლის მქავას უნარი ნაწლავის ბაქტერიების ზრდის ინჰიბირებაში (*Floch et al. 1971*); (*Williams, Showalter, and Kern 1975*). არსებობს *in vitro* კვლევებით დადასტურებული მონაცემები, რომ ნაღვლის მქავები და მათი მარილები უფრო

მეტად თრგუნავს ანაერობული გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმების ზრდას (Tian et al. 2020).

ბაქტერიული ტრანსლოკაცია აღწერილია მექანიკურ სიყვითლის პირობებში, აგრეთვე ნაწლავის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს (მაგ., ნაწლავის თანდაყოლილი ობსტრუქცია) (Deitch 1989), თერმული დაზიანების დროს (Peng, Xiao, and Ma 1996), ჰემორაგიული შოკის დროს (BAKER et al. 1988) და მისთ. სხვადასხვა ეტიოლოგიის წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმის ბარიერული ფუნქციის მოშლა (აქოლით - მექანიკური სიყვითლის დროს, იშემიით - გაუვალობისა და პორტული ჰიპერტენზიის შემთხვევაში და მისთ.) განაპირობებს გრამუარყოფითი E.coli-ის და მათი ენდოტოქსინის (LPS-Lipopolisaccharide) კონცენტრაციის მატებას სისტემურ ცირკულაციაში.

ამასთანავე, ბოლო წლების ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებს, რომ ნაწლავის დაზიანებული ეპითელიუმიდან ბაქტერიები და ენდოტოქსინები ღვიძლის გვერდის ავლითაც შეიძლება მოხვდეს სისტემურ ცირკულაციაში. ასე, მაგალითად, ღვიძლგარეთა ქოლესტაზის პირობებში დადასტურებულია ნაწლავის ეპითელიუმის დესტრუქცია/ჩამოფცქვნა და შედეგად ლიმფური ინიციალების გაშიშვლება, რაც გრამუარყოფითი ფლორისა და მათი ტოქსინის (ენდოტოქსინის) სისტემურ ჰემოცირკულაციაში გადასვლის პირობებს ქმნის პორტული ტრაქტისა და ღვიძლის გვერდის ავლით (J. Kordzaya 2000b). თავგებზე 7 დღის ექსპერიმენტული ქოლესტაზის პირობებში ნაწლავის სანათურში გრამ-უარყოფითი ნაწლავური ბაქტერიების რაოდენობის ასჯერ მატების პირობებში, აგრეთვე თემოს ნაწლავის ტერმინალური ნაწილის სუბეპითელური შეშუპების ფონზე, ნაჩვენებია ბაქტერიათა ტრანსლოკაცია მეზენტერულ ლიმფურ კვანძებში, მაშინ, როდესაც ამავე პირობებში სისხლი, ელენთა და ღვიძლი სტერილური აღმოჩნდა (Najarro et al. 2022). ქოლესტაზის ვადის 3 კვირამდე გაზრდისას კი, თეთრ ვირთაგვებში ნანახი იქნა ნაწლავის ჩხირის ტრანსლოკაცია არა მარტო მეზენტერულ ლიმფურ კვანძებში, არამედ შინაგან ორგანოებშიც - ღვიძლში, ფილტვებში, ელენთაში (Wahlström et al. 2016).



სურათი N5: ბაქტერიული ტრანსლოკაცია ნაწლავიდან კარის ვენის სისტემაში.

მსგავსი კვლევები არ ჩატარებულა ჰელიკობაქტერიების მიმართ. არადა, სავარაუდოა, რომ ისინიც, *E.coli*-ის მსგავსად განიცდიდნენ ტრანსლოკაციას და პორტული ან ლიმფური გზით აღწევდნენ ღვიძლსა და ნაღვლის გზებს. მაგრამ განხილულ შემთხვევაში ბაქტერიების ტრანსლოკაციას იწვევს უკვე არსებული ბილიარული პათოლოგია, და არა პირიქით. ამდენად, მსგავსი შემთხვევები ნაკლებად გამოდგება ჰეპატობილიარული პათოლოგიის განვითარებაში ტრანსლოცირებული მიკრობების როლის გასარკვევად. აქედან გამომდინარე, ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიის ინიციაციასა და პათოგენეზში ტრანსლოცირებული

მიკრობების, მათ შორის, ჰელიკობაქტერიების სხვადასხვა სახეობების მონაწილეობა, შემდგომ კლინიკურ და ექსპერიმენტულ კვლევებს საჭიროებს.

მნიშვნელოვნად გვესახება ნაწლავის ლორწოვანის დაზიანების ისეთი მოდელის შემუშავება, რომლის დროსაც მოხდება კარის ვენაში /პორტულ სისხლში/, ქვემო ღრუ ვენაში /სისტემურ სისხლში/ და მეზენტერიულ ლიმფურ სადინარში /ნაწლავურ ლიმფაში/ ჰელიკობაქტერიების არა მხოლოდ აღმოჩენა, არამედ, რაოდენობრივი ანალიზიც.

ყველა კვლევაში, რომელიც ეძღვნება ჰელიკობაქტერიების მნიშვნელობის განსაზღვრას ადამიანებში ჰეპატობილიარული პათოლოგიების განვითარებაში, იქმნება საკონტროლო ჯგუფის შერჩევის პრობლემა. კერძოდ, თუ საკონტროლო ჯგუფს შექმნიან ადამიანები, რომელთაც არ აღენიშნებათ ღვიძლისა და ნაღვლის გზების გამოვლენილი პათოლოგიები, მაგრამ აქვთ, ვთქვათ, კლინიკურად არამანიფესტირებული ნაწლავის ეპითელიუმის დაზიანება ან ოდის სფინქტერის დისფუნქცია, ასეთი საკონტროლო ჯგუფის გამოკვლევით მიღებული მონაცემები სარწმუნოდ ვერ ჩაითვლება (Stathopoulos et al. 2006b)(Romagnuolo 2014).

ექსპერიმენტულ კვლევებში კი, სადაც შესაძლებელია „ადეკვატური საკონტროლო ჯგუფის“ შექმნა (ჰეპატობილიარული სისტემის ორგანოები სტერილურია), მნიშვნელოვანია ისეთი მოდელის შემუშავება, სადაც ნაღვლის გზების პათოლოგიის გამომწვევად სარწმუნოდ განისაზღვრება მხოლოდ ჰელიკობაქტერიები.

ამასთანავე, როგორც კლინიკურ, ასევე ექსპერიმენტულ კვლევებში მნიშვნელოვანია ბიოქიმიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდებით იმის დადასტურება, რომ ჰელიკობაქტერიები, ბილიარულ ტრაქტშიც, კუჭ-ნაწლავის მსგავსად, იწვევს სპეციფიკურ რეაქციებს, რომელიც მონაწილეობს ნაღვლის გზების ანთების და შესაძლოა, კიბოს განვითარებაშიც.

ამასთანავე, თუ მივიჩნევთ, რომ *H. Pylori*-ული ინფექცია ხელს უწყობს ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნას, აქტუალური ხდება კითხვები: ა) შესაძლებელია თუ არა *H. pylori*-ის ერადიკაცია ბილიარული ტრაქტიდან (ასეთი მცდელობები აღწერილი არ არის, განსხვავებით კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში *H. pylori*-ის ერადიკაციისაგან)?; ბ) *H. pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიით შესაძლებელია თუ არა ნაღვლის ბუშტის კენჭების წარმოქმნის პრევენცია?.

ცნობილია, რომ Zhang-მა და თანაავტორებმა, ასევე, Takahashi-მ და თანაავტორებმა უჩვენეს ნაღვლის ბუშტის კენჭების შემცირების სტატისტიკურად სარწმუნო ტენდენცია იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ H. Pylori-ის ერადიკაციული მკურნალობა (Takahashi et al. 2014). თუმცა ამ კვლევების ნაკლი ის არის, რომ H. pylori-ის სადიაგნოსტიკოდ გამოყენებულია უზმოდ 13C ურეაზული სუნთქვის ტესტი და შრატის ანტი-Hp ანტისხეულების ტესტი, რომლებიც უაღრესად მაღალი სპეციფიკურობის და მგრძნობელობის მიუხედავად, ვერ ახდენენ H. Pylori-ის ნაღვლის ბუშტში ლოკალიზაციის დადასტურებას. გარდა ამისა, სეროლოგიური ტესტი არ არის საიმედო ტესტი ერადიკაციული თერაპიის შესაფასებლად, რადგან ანტისხეულები შეიძლება დარჩეს სისხლში დიდი ხნის განმავლობაში, წარმატებული ერადიკაციის შემდეგაც კი (Y.-K. Wang 2015).

აღნიშნულის საპირისპიროდ, გერმანიაში 25 416 პაციენტზე ჩატარებული რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევის შედეგები, მართალია, ერთი მხრივ, ადასტურებს ძლიერ კავშირს H. pylori ინფექციას და ქოლელითიაზს შორის, მაგრამ მეორე მხრივ, აჩვენებს, რომ ერადიკაციული თერაპია არ იყო დაკავშირებული ქოლელითიაზის სიხშირის შემცირებასთან (Loosen et al. 2024b).

ამრიგად, H. pylori-ით ინფიცირებული ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში CXCL2 და CXCL5 ქემოკინების გენის ექსპრესიის კვლევა რეალური დროის რაოდენობრივი PCR-ის (RT-PCR) მეთოდით, იმის ანალოგიურად, როგორც ეს განხორციელებული იყო H. Pylori-ით ინფიცირებულ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უჯრედებში, არ ადასტურებს H. pylori-ის მონაწილეობას ნაღვლის ბუშტის ანთებითი დაავადებების (კალკულოზური და არაკალკულოზური ქოლეცისტიტი) განვითარების პათოგენეზში. ამასთანავე, ის ფაქტი, რომ CXCL2-ის და CXCL5-ის და H. Pylori-ის ერთობლივად თანაარსებობა აღინიშნება შემთხვევათა 47,1-49,4 %-ში, ვერ გამორიცხავს მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობას და ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიის განვითარებაში H. Pylori-ის როლის საბოლოოდ უარყოფა ან დადასტურება შემდგომ კვლევებს საჭიროებს.

5. დასკვნები

1. ჩვენი კვლევის საფუძველზე არ დგინდება რომ ნაღვლის ბუშტში განვითარებული ცვლილებები უშუალოდ H. Pylori-ით არის გამოწვეული. სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებას შორის (როგორც ჰისტოლოგიური, ისე PCR კვლევების შედეგების მიხედვით) არ დადასტურდა.
2. მიუხედავად იმისა, რომ გამოვლინდა კორელაცია ნაღვლის ბუშტის დაავადებებსა და CXCL2-ს და CXCL5-ს შორის (ორივე ქემოკინის გენის ექსპრესია მომატებულია მწვავე კოლეცისტიტის დროს, ქრონიკული ქოლეცისტიტისგან განსხვავებით), თვით ამ ქემოკინების კორელაცია H. Pylori-ის DNA-თან არ დადასტურდა, რაც მიუთითებს აღნიშნული ქემოკინების ინდუქციაში სხვა ფაქტორების მონაწილეობას.
3. ამასთანავე, ის ფაქტი, რომ CXCL2-ის და CXCL5-ის და H. Pylori-ის ერთობლივად თანაარსებობა აღინიშნება შემთხვევათა 47,1-49,4 %-ში, ვერ გამორიცხავს მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობას და ნაღვლის ბუშტის პათოლოგიის განვითარებაში H. Pylori-ის როლის საბოლოოდ უარყოფა ან დადასტურება შემდგომ კვლევებს საჭიროებს.
4. ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიის ინიციაციასა და პათოგენეზში ტრანსლოცირებული მიკრობების, მათ შორის, ჰელიკობაქტერიების სხვადასხვა სახეობების მონაწილეობა, შემდგომ კლინიკურ და ექსპერიმენტულ კვლევებს საჭიროებს.

6. პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჰელიკობაქტერიების, კერძოდ კი *H. Pylori*-ის როლის კვლევისას ჰეპატობილიარული პათოლოგიების განვითარებაში მნიშვნელოვანია საკონტროლო ჯგუფის სწორად შერჩევა. ეს წარმოადგენს რთულ ამოცანას, რადგანაც საჭიროა ადამიანები, რომელთაც არ აღენიშნებათ არც ღვიძლისა და ნაღვლის გზების პათოლოგიები, და არც წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმის დაზიანება და/ან ოდის სფინქტერის დისფუნქცია;

2. ჰეპატობილიარული პათოლოგიების განვითარებაში *H. Pylori*-ის როლის ექსპერიმენტულ კვლევებში, სადაც საკონტროლო ჯგუფის კუჭ-ნაწლავის და ბილიარული ტრაქტის „ჯანმრთელობის“ უზრუნველყოფა შესაძლებელია, მნიშვნელოვანია ისეთი მოდელის შემუშავება, სადაც ნაღვლის გზების პათოლოგიის გამომწვევად სარწმუნოდ განისაზღვრება მხოლოდ ჰელიკობაქტერიები.

3. საჭიროა ისეთი მეთოდის შემუშავება, რომელიც უზრუნველყოფს *H. Pylori*-ის ერადიკაციას არა მხოლოდ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, არამედ ბილიარული ტრაქტიდანაც.

7. გამოყენებული ლიტერატურა

- Abayli, Bahri, Salih Colakoglu, Mehmet Serin, Seyda Erdogan, Y Fatih Isiksal, Ilhan Tuncer, Fatih Koksall, and Haluk Demiryurek. 2005. "Helicobacter Pylori in the Etiology of Cholesterol Gallstones." *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (2): 134–37.
- Adami, Bahareh, Hossein Tabatabaeian, Kamran Ghaedi, Ardeshtir Talebi, Mansoureh Azadeh, and Elnaz Dehdashtian. 2019. "MiR-146a Is Deregulated in Gastric Cancer." *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 15 (1): 108. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_855_17.
- Ahmed, K S, A A Khan, I Ahmed, S K Tiwari, M A Habeeb, S M Ali, J D Ahi, et al. 2006. "Prevalence Study to Elucidate the Transmission Pathways of Helicobacter Pylori at Oral and Gastroduodenal Sites of a South Indian Population." *Singapore Medical Journal* 47 (4): 291–96.
- Ahmed, Monjur. 2018. "Acute Cholangitis - an Update." *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 9 (1): 1–7. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v9.i1.1>.
- Ala, Shahram, Iradj Maleki, Ali Sanjari Araghi, Adeleh Sahebnaasagh, and Anahita Shahraki. 2020. "Helicobacter Pylori Eradication in the Management of Glaucoma." *Caspian Journal of Internal Medicine* 11 (2): 143–49. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.2.143>.
- Al-Marhoon, Mohammed S., Allal Ouhtit, Aisha O. Al-Abri, Krishna P. Venkiteswaran, Qassim Al-Busaidi, Josephkunju Mathew, Ibrahim Al-Haddabi, et al. 2015. "Molecular Evidence of Helicobacter Pylori Infection in Prostate Tumors." *Current Urology* 8 (3): 138–43. <https://doi.org/10.1159/000365705>.
- Álvarez-Arellano, Lourdes. 2014. "Helicobacter Pylori and Neurological Diseases: Married by the Laws of Inflammation." *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 5 (4): 400. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.400>.
- Ananieva, Olga, Ingrid Nilsson, Tamara Vorobjova, Raivo Uibo, and Torkel Wadström. 2002. "Immune Responses to Bile-Tolerant Helicobacter Species in Patients with Chronic Liver Diseases, a Randomized Population Group, and Healthy Blood Donors." *Clinical and Vaccine Immunology* 9 (6): 1160–64. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.6.1160-1164.2002>.

- Apostolov, Eugene, Waleed Abu Al-soud, Ingrid Nilsson, Iryna Kornilovska, Vasiliy Usenko, Valerij Lyzogubov, Yuri Gaydar, Torkel Wadström, and Åsa Ljungh. 2005. “*Helicobacter Pylori* and Other *Helicobacter* Species in Gallbladder and Liver of Patients with Chronic Cholecystitis Detected by Immunological and Molecular Methods.” *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 40 (1): 96–102. <https://doi.org/10.1080/00365520410009546>.
- Arabski, Michal, Pawel Kazmierczak, Maria Wisniewska-Jarosinska, Tomasz Poplawski, Grazyna Klupinska, Jan Chojnacki, Jozef Drzewoski, and Janusz Blasiak. 2005. “Interaction of Amoxicillin with DNA in Human Lymphocytes and H. Pylori-Infected and Non-Infected Gastric Mucosa Cells.” *Chemico-Biological Interactions* 152 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.01.004>.
- Aumpan, Natsuda, Varocha Mahachai, and Ratha-korn Vilaichone. 2023. “Management of *Helicobacter Pylori* Infection.” *JGH Open* 7 (1): 3–15. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12843>.
- Avenaud, P, A Marais, L Monteiro, B Le Bail, P Bioulac Sage, C Balabaud, and F Mégraud. 2000a. “Detection of *Helicobacter* Species in the Liver of Patients with and without Primary Liver Carcinoma.” *Cancer* 89 (7): 1431–39.
- Avenaud, P., Marais, A., Monteiro, L., Le Bail, B., Bioulac Sage, P., Balabaud, C. and Mégraud, F,. 2000b. “Detection of *Helicobacter* Species in the Liver of Patients with and without Primary Liver Carcinoma.” *Cancer* 89 (7): 1431–39.
- Avenaud, Philippe, Brigitte Le Bail, Kathryn Mayo, Armelle Marais, Rabia Fawaz, Paulette Bioulac-Sage, and Francis Megraud. 2003. “Natural History of *Helicobacter Hepaticus* Infection in Conventional A/J Mice, with Special Reference to Liver Involvement.” *Infection and Immunity* 71 (6): 3667–72. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3667-3672.2003>.
- Bagheri, Masood, Zahra Rashe, Mohammad Hosein Ahoor, and Mohammad Hosein Somi. 2017. “Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Patients with Central Serous Chorioretinopathy: A Review.” *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal* 6 (4): 118–24.

- BAKER, JOHN WILDER, EDWIN A. DEITCH, M A LI, RODNEY D. BERG, and ROBERT D. SPECIAN. 1988. "Hemorrhagic Shock Induces Bacterial Translocation from the Gut." *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 28 (7): 896–913. <https://doi.org/10.1097/00005373-198807000-00002>.
- Balamtekin, Necati, Cumhur Artuk, Melike Arslan, and Mustafa Gülşen. 2021. "The Effect of *Helicobacter Pylori* on the Presentation and Clinical Course of Coronavirus Disease 2019 Infection." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 72 (4): 511–13. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003005>.
- Baldassarre, Maria Elisabetta, Rosa Monno, Nicola Laforgia, Luciana Fumarola, Margherita Fanelli, Cinzia Sgobba, Cesare Hassan, Carmine Panella, and Enzo Ierardi. 2009. "The Source of *Helicobacter Pylori* Infection in the Neonatal Period." *Journal of Perinatal Medicine* 37 (3): 288–92. <https://doi.org/10.1515/JPM.2009.045>.
- Balemba, Onesmo B., Matthew J. Salter, and Gary M. Mawe. 2004. "Innervation of the Extrahepatic Biliary Tract." *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 280A (1): 836–47. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20089>.
- Bansal, Virinder Kumar, Mahesh C. Misra, Gaurav Chaubal, S. Datta Gupta, Bimal Das, Vineet Ahuja, and Sushma Sagar. 2012. "Helicobacter Pylori in Gallbladder Mucosa in Patients with Gallbladder Disease." *Indian Journal of Gastroenterology* 31 (2): 57–60. <https://doi.org/10.1007/s12664-012-0162-8>.
- Basso, Daniela, Mario Plebani, and Johannes G. Kusters. 2010. "Pathogenesis of *Helicobacter Pylori* Infection." *Helicobacter* 15 (s1): 14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00781.x>.
- Bautista-Quach, Marnelli A, Christopher D Ake, Mingyi Chen, and Jun Wang. 2012. "Gastrointestinal Lymphomas: Morphology, Immunophenotype and Molecular Features." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 3 (3): 209–25. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024>.
- Behrangi, Elham, Parvin Mansouri, Shahram Agah, Nasser Ebrahimi Daryani, Marjan Mokhtare, Zahra Azizi, Mona Ramezani Ghamsari, Masoumeh Rohani Nasab, and Zahra

- Azizian. 2017. "Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Alopecia Areata: A Study in Iranian Population." *Middle East Journal of Digestive Diseases* 9 (2): 107–10. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.59>.
- Belzer, C, J G Kusters, E J Kuipers, and A H M van Vliet. 2006. "Urease Induced Calcium Precipitation by *Helicobacter* Species May Initiate Gallstone Formation." *Gut* 55 (11): 1678–79. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.098319>.
- Beydoun, May A., Hind A. Beydoun, Martine Elbejjani, Gregory A. Dore, and Alan B. Zonderman. 2018. "*Helicobacter Pylori* Seropositivity and Its Association with Incident All-cause and Alzheimer's Disease Dementia in Large National Surveys." *Alzheimer's & Dementia* 14 (9): 1148–58. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.009>.
- BinSaeed, Abdulaziz A. 2010. "Is There a Link between Seropositivity to *Helicobacter Pylori* and Hepatitis A Virus? A Systematic Review." *International Journal of Infectious Diseases* 14 (7): e567–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.09.003>.
- Blaser, M. J., Y. Chen, and J. Reibman. 2008. "Does *Helicobacter Pylori* Protect against Asthma and Allergy?" *Gut* 57 (5): 561–67. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.133462>.
- Blaser, Martin J. 1999. "Hypothesis: The Changing Relationships of *Helicobacter Pylori* and Humans: Implications for Health and Disease." *The Journal of Infectious Diseases* 179 (6): 1523–30. <https://doi.org/10.1086/314785>.
- Bogdanos, D.-P., H. Baum, F. Gunsar, D. Arioli, D. Polymeros, Y. Ma, A. K. Burroughs, and D. Vergani. 2004. "Extensive Homology between the Major Immunodominant Mitochondrial Antigen in Primary Biliary Cirrhosis and *Helicobacter Pylori* Does Not Lead to Immunological Cross-reactivity." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 39 (10): 981–87. <https://doi.org/10.1080/00365520410003236>.
- Bohr, U.R.M., D. Kuester, F. Meyer, T. Wex, M. Stillert, A. Csepregi, H. Lippert, A. Roessner, and P. Malfertheiner. 2007. "Low Prevalence of *Helicobacteraceae* in Gall-Stone Disease and Gall-Bladder Carcinoma in the German Population." *Clinical Microbiology and Infection* 13 (5): 525–31. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01690.x>.

- Boonyanugomol, Wongwarut, Chariya Chomvarin, Banchob Sripa, Vajarabhongsa Bhudhisawasdi, Narong Khuntikeo, Chariya Hahnvajjanawong, and Amporn Chamsuwan. 2012. "Helicobacter Pylori in Thai Patients with Cholangiocarcinoma and Its Association with Biliary Inflammation and Proliferation." *HPB* 14 (3): 177–84. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00423.x>.
- Boonyanugomol, Wongwarut, Narong Khuntikeo, Ake Pugkhem, Kookwan Sawadpanich, Chariya Hahnvajjanawong, Phattharaphon Wongphutorn, Bandit Khampoosa, and Chariya Chomvarin. 2017. "Genetic Characterization of Helicobacter Pylori VacA and CagA Genes in Thai Gastro-Duodenal and Hepatobiliary Patients." *The Journal of Infection in Developing Countries* 11 (01): 42–50. <https://doi.org/10.3855/jidc.8126>.
- Bostanoğlu, Ebru, Zeynep Ceren Karahan, Akın Bostanoğlu, Berna Savaş, Esra Erden, and Mehmet Kiyan. 2010. "Evaluation of the Presence of Helicobacter Species in the Biliary System of Turkish Patients with Cholelithiasis." *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* 21 (4): 421–27. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0130>.
- Boutari, Chrysoula, Nikolaos Perakakis, and Christos Socrates Mantzoros. 2018. "Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Endocrinology and Metabolism* 33 (1): 33. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.1.33>.
- Boutin, Samuel R., Arlin B. Rogers, Zeli Shen, Rebecca C. Fry, Jennifer A. Love, Prashant R. Nambiar, Sebastian Suerbaum, and James G. Fox. 2004. "Hepatic Temporal Gene Expression Profiling in Helicobacter Hepaticus-Infected A/JCr Mice." *Toxicologic Pathology* 32 (6): 678–93. <https://doi.org/10.1080/01926230490524058>.
- Buadze M, Perez-Perez GI, Oivares A, Kutubidze T, Lobjanidze M, Labauri L, Kutubidze R, Chikviladze D, Zhvania M, Lomidze N. 2004. "PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI IN GEORGIAN PEDIATRIC PATIENTS SUFFERING OF PEPTIC ULCER DISEASES." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. .
- Bulajic, Milutin, Patrick Maisonneuve, Wulf Schneider-Brachert, Petra Müller, Udo Reischl, Bojan Stimec, Norbert Lehn, Albert B. Lowenfels, and Matthias Löhr. 2002. "*Helicobacter*

- Pylori* and the Risk of Benign and Malignant Biliary Tract Disease.” *Cancer* 95 (9): 1946–53. <https://doi.org/10.1002/cncr.10893>.
- Burduk, Paweł Krzysztof. 2013. “Association between Infection of Virulence CagA Gene *Helicobacter Pylori* and Laryngeal Squamous Cell Carcinoma.” *Medical Science Monitor* 19:584–91. <https://doi.org/10.12659/MSM.889011>.
- Bustos, Martha, Raman Venkataramanan, and Steve Caritis. 2017. “Nausea and Vomiting of Pregnancy - What’s New?” *Autonomic Neuroscience* 202 (January):62–72. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.05.002>.
- Buurman, Reena, Engin Gürlevik, Vera Schäffer, Marlies Eilers, Maria Sandbothe, Hans Kreipe, Ludwig Wilkens, Brigitte Schlegelberger, Florian Kühnel, and Britta Skawran. 2012. “Histone Deacetylases Activate Hepatocyte Growth Factor Signaling by Repressing MicroRNA-449 in Hepatocellular Carcinoma Cells.” *Gastroenterology* 143 (3): 811–820.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.033>.
- Cairns, Vaux, Christopher P. Neal, Ashely R. Dennison, and Giuseppe Garcea. 2012. “Risk and Cost-Effectiveness of Surveillance Followed by Cholecystectomy for Gallbladder Polyps.” *Archives of Surgery* 147 (12): 1078. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1948>.
- Cantley, Lewis C., and Benjamin G. Neel. 1999. “New Insights into Tumor Suppression: PTEN Suppresses Tumor Formation by Restraining the Phosphoinositide 3-Kinase/AKT Pathway.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (8): 4240–45. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4240>.
- Cariati, Andrea, Roberto Puglisi, Renzo Zaffarano, Franco Tullio Accarpio, and Francesco Cetta. 2003. “*Helicobacter Pylori* and the Risk of Benign and Malignant Biliary Tract Disease.” *Cancer* 98 (3): 656–57. <https://doi.org/10.1002/cncr.11549>.
- Casswall, Thomas H, Antal Németh, Ingrid Nilsson, Torkel Wadström, and Hans-Olof Nilsson. 2010. “*Helicobacter* Species DNA in Liver and Gastric Tissues in Children and Adolescents with Chronic Liver Disease.” *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 45 (2): 160–67. <https://doi.org/10.3109/00365520903426915>.

- Cen, Li, Jiaqi Pan, Boyan Zhou, Chaohui Yu, Youming Li, Weixing Chen, and Zhe Shen. 2018. “*Helicobacter Pylori* Infection of the Gallbladder and the Risk of Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-analysis.” *Helicobacter* 23 (1). <https://doi.org/10.1111/hel.12457>.
- Censini, Stefano, Markus Stein, and Antonello Covacci. 2001. “Cellular Responses Induced after Contact with *Helicobacter Pylori*.” *Current Opinion in Microbiology* 4 (1): 41–46. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00162-4](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00162-4).
- Chen, Chang-Xi, Yu-Shan Mao, Parker Foster, Zhong-Wei Zhu, Juan Du, and Chuan-Yong Guo. 2017. “Possible Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease.” *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 42 (3): 295–301. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0499>.
- Chen, Dong-Feng. 2007. “*H Pylori* Exist in the Gallbladder Mucosa of Patients with Chronic Cholecystitis.” *World Journal of Gastroenterology* 13 (10): 1608. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i10.1608>.
- Chen, Yu. 2007. “Inverse Associations of *Helicobacter Pylori* With Asthma and Allergy.” *Archives of Internal Medicine* 167 (8): 821. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.821>.
- Chen, Yu, Stephanie Segers, and Martin J Blaser. 2013. “Association between *Helicobacter Pylori* and Mortality in the NHANES III Study.” *Gut* 62 (9): 1262–69. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303018>.
- Cheng, Dan-dan, Cong He, Hong-hui Ai, Ying Huang, and Nong-hua Lu. 2017. “The Possible Role of *Helicobacter Pylori* Infection in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.” *Frontiers in Microbiology* 8 (May). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00743>.
- Chey, William D, Grigorios I Leontiadis, Colin W Howden, and Steven F Moss. 2017. “ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection.” *American Journal of Gastroenterology* 112 (2): 212–39. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>.
- Choi, Il Ju, Myeong-Cherl Kook, Young-Il Kim, Soo-Jeong Cho, Jong Yeul Lee, Chan Gyoo Kim, Boram Park, and Byung-Ho Nam. 2018. “*Helicobacter Pylori* Therapy for the

- Prevention of Metachronous Gastric Cancer.” *New England Journal of Medicine* 378 (12): 1085–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708423>.
- Choi, Yoo Shin, Jae Hyuk Do, Suk Won Seo, Seung Eun Lee, Hyoung-Chul Oh, Yun Joo Min, and Hyun Kang. 2016. “Prevalence and Risk Factors of Gallbladder Polypoid Lesions in a Healthy Population.” *Yonsei Medical Journal* 57 (6): 1370. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1370>.
- Chow, W H, M J Blaser, W J Blot, M D Gammon, T L Vaughan, H A Risch, G I Perez-Perez, et al. 1998. “An Inverse Relation between CagA+ Strains of Helicobacter Pylori Infection and Risk of Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma.” *Cancer Research* 58 (4): 588–90.
- Cicconi, Valerio, Emilia Carloni, Francesco Franceschi, Roberto Nocente, Nicolo Gentiloni Silveri, Raffaele Manna, Serenella Servidei, Anna Rita Bentivoglio, Antonio Gasbarrini, and Giovanni Gasbarrini. 2001. “Disappearance of Antiphospholipid Antibodies Syndrome after Helicobacter Pylori Eradication.” *The American Journal of Medicine* 111 (2): 163–64. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00738-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00738-0).
- Cizginer, Sevdenur, Zehra Ordulu, and Abdurrahman Kadayifci. 2014. “Approach to Helicobacter Pylori Infection in Geriatric Population.” *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* 5 (3): 139–47. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v5.i3.139>.
- Clements, W D, R Parks, P Erwin, M I Halliday, J Barr, and B J Rowlands. 1996. “Role of the Gut in the Pathophysiology of Extrahepatic Biliary Obstruction.” *Gut* 39 (4): 587–93. <https://doi.org/10.1136/gut.39.4.587>.
- Cohen, H. 2000. “Heterogeneity of Gastric Histology and Function in Food Cobalamin Malabsorption: Absence of Atrophic Gastritis and Achlorhydria in Some Patients with Severe Malabsorption.” *Gut* 47 (5): 638–45. <https://doi.org/10.1136/gut.47.5.638>.
- Cossu, Davide, Kazumasa Yokoyama, and Nobutaka Hattori. 2018. “Bacteria–Host Interactions in Multiple Sclerosis.” *Frontiers in Microbiology* 9 (December). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02966>.

- Dai, Yi-Ning. 2015. "Is *Helicobacter Pylori* Infection Associated with Glycemic Control in Diabetics?" *World Journal of Gastroenterology* 21 (17): 5407. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5407>.
- Dangtakot, Rungtiwa, Somchai Pinlaor, Upsornsawan Itthitaetrakool, Apisit Chaidee, Chariya Chomvarin, Arunnee Sangka, Chotechana Wilailuckana, and Porntip Pinlaor. 2017. "Coinfection with *Helicobacter Pylori* and *Opisthorchis Viverrini* Enhances the Severity of Hepatobiliary Abnormalities in Hamsters." *Infection and Immunity* 85 (4). <https://doi.org/10.1128/IAI.00009-17>.
- Dar, Mohammad Yousuf, Sadaf Ali, Abdul Hameed Raina, Manzoor A Raina, O J Shah, Mubashir A Shah, and Syed Mudassar. 2016. "Association of *Helicobacter Pylori* with Hepatobiliary Stone Disease, a Prospective Case Control Study." *Indian Journal of Gastroenterology* 35 (5): 343–46. <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0675-7>.
- Dardiotis, Efthimios, Maria Sokratous, Zisis Tsouris, Vasileios Siokas, Alexios-Fotios A. Mentis, Athina-Maria Aloizou, Amalia Michalopoulou, et al. 2020. "Association between *Helicobacter Py* Lori Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Meta-analysis." *European Journal of Clinical Investigation* 50 (5). <https://doi.org/10.1111/eci.13218>.
- Das, Sanjna, Joshua Hayden, Travis Sullivan, and Kimberly Rieger-Christ. 2023. "The Roles of MiRNAs in Predicting Bladder Cancer Recurrence and Resistance to Treatment." *International Journal of Molecular Sciences* 24 (2): 964. <https://doi.org/10.3390/ijms24020964>.
- Deitch, Edwin A. 1989. "Simple Intestinal Obstruction Causes Bacterial Translocation in Man." *Archives of Surgery* 124 (6): 699. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1989.01410060065013>.
- Díaz, Paula, Manuel Valenzuela Valderrama, Jimena Bravo, and Andrew F. G. Quest. 2018. "Helicobacter Pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression." *Frontiers in Microbiology* 9 (January). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00005>.
- Dore, Maria P., Giuseppe Realdi, Daniela Mura, David Y. Graham, and Antonia R. Sepulveda. 2002. "Helicobacter Infection in Patients with HCV-Related Chronic Hepatitis, Cirrhosis,

- and Hepatocellular Carcinoma.” *Digestive Diseases and Sciences* 47 (7): 1638–43.
<https://doi.org/10.1023/A:1015848009444>.
- Doulberis, Michael, Jannis Kountouras, and Gerhard Rogler. 2020. “Reconsidering the ‘Protective’ Hypothesis of *Helicobacter Pylori* Infection in Eosinophilic Esophagitis.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1481 (1): 59–71.
<https://doi.org/10.1111/nyas.14449>.
- Doulberis, Michael, Apostolis Papaefthymiou, Stergios A. Polyzos, Panagiotis Bargiotas, Christos Liatsos, David Shiva Srivastava, Christos Zavos, Panagiotis Katsinelos, and Jannis Kountouras. 2020. “Association between Active *Helicobacter Pylori* Infection and Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Microorganisms* 8 (6): 894.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8060894>.
- Echizen, Kanae, Osamu Hirose, Yusuke Maeda, and Masanobu Oshima. 2016. “Inflammation in Gastric Cancer: Interplay of the COX-2/Prostaglandin E₂ and Toll-like Receptor/MyD88 Pathways.” *Cancer Science* 107 (4): 391–97.
<https://doi.org/10.1111/cas.12901>.
- Eidt, S, M Stolte, and R Fischer. 1994. “*Helicobacter Pylori* Gastritis and Primary Gastric Non-Hodgkin’s Lymphomas.” *Journal of Clinical Pathology* 47 (5): 436–39.
<https://doi.org/10.1136/jcp.47.5.436>.
- El-Omar, Emad M., Mary Carrington, Wong-Ho Chow, Kenneth E. L. McColl, Jay H. Bream, Howard A. Young, Jesus Herrera, et al. 2000. “Interleukin-1 Polymorphisms Associated with Increased Risk of Gastric Cancer.” *Nature* 404 (6776): 398–402.
<https://doi.org/10.1038/35006081>.
- Erdem, Yasemin. 2018. “The Etiological Evaluation of Patients with Chronic Urticaria.” *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*.
<https://doi.org/10.14744/SEMB.2018.98216>.
- Esmat, G., M. El-Bendary, S. Zakarya, M. A. Ela, and K. Zalata. 2012. “Role of *Helicobacter Pylori* in Patients with HCV-related Chronic Hepatitis and Cirrhosis with or without

- Hepatocellular Carcinoma: Possible Association with Disease Progression.” *Journal of Viral Hepatitis* 19 (7): 473–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01567.x>.
- Eusebi, Leonardo H., Rocco M. Zagari, and Franco Bazzoli. 2014. “Epidemiology of *Helicobacter Pylori* Infection.” *Helicobacter* 19 (s1): 1–5. <https://doi.org/10.1111/hel.12165>.
- Everhart, James E., Meena Khare, Michael Hill, and Kurt R. Maurer. 1999. “Prevalence and Ethnic Differences in Gallbladder Disease in the United States.” *Gastroenterology* 117 (3): 632–39. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70456-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70456-7).
- Fallone, C. A., S. Tran, M. Semret, F. Discepolo, M. Behr, and A. N. Barkun. 2003. “*Helicobacter* DNA in Bile: Correlation with Hepato-biliary Diseases.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 17 (3): 453–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01424.x>.
- Fan, Nengguang, Liang Peng, Zhenhua Xia, Lijuan Zhang, Yufan Wang, and Yongde Peng. 2018. “*Helicobacter Pylori* Infection Is Not Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in China.” *Frontiers in Microbiology* 9 (January). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00073>.
- Fang, Chu-Wen, Chun-Hao Chen, Chih-Hsin Muo, and Shih-Chi Wu. 2020. “Risk of Subsequent Prostate Cancer in Peptic Ulcer Patients Who Received *Helicobacter Pylori* Eradication Therapy: An Asian Population-Based Cohort Study.” *BMC Urology* 20 (1): 135. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00706-2>.
- FARSHAD, SH., A. ALBORZI, S. A. MALEK HOSSEINI, B. OBOODI, M. RASOULI, A. JAPONI, and J. NASIRI. 2004. “Identification of *Helicobacter Pylori* DNA in Iranian Patients with Gallstones.” *Epidemiology and Infection* 132 (6): 1185–89. <https://doi.org/10.1017/S0950268804002985>.
- Fatemi, Seyed Masih, Abbas Doosti, Dariush Shokri, Sadegh Ghorbani-Dalini, Morteza Molazadeh, Hossein Tavakoli, Mohammad Minakari, and Hamid Tavakkoli. 2018a. “Is There a Correlation between *Helicobacter Pylori* and Enterohepatic *Helicobacter* Species

- and Gallstone Cholecystitis?" *Middle East Journal of Digestive Diseases* 10 (1): 24–30. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.86>.
- Fatemi SM, Doosti A, Shokri D, Ghorbani-Dalini S, Molazadeh M, Tavakoli H, Minakari M, Tavakkoli H.. 2018b. "Is There a Correlation between Helicobacter Pylori and Enterohepatic Helicobacter Species and Gallstone Cholecystitis?" *Middle East Journal of Digestive Diseases* 10 (1): 24–30. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.86>.
- Fatima, Naseem, Syed Tasleem Raza, Mohit Singh, Saliha Rizvi, Zainab Siddiqui, Ale Eba, and Vijay Kumar. 2024a. "Prognostic Significance of MiR 499 Expression and Helicobacter Pylori Infection in Malignant Lesions of Gallbladder Cancer: A Clinicopathological Study." *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 25 (1): 96. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00569-4>.
- Fatima N, Raza ST, Singh M, Rizvi S, Siddiqui Z, Eba A, Kumar V.. 2024b. "Prognostic Significance of MiR 499 Expression and Helicobacter Pylori Infection in Malignant Lesions of Gallbladder Cancer: A Clinicopathological Study." *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 25 (1): 96. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00569-4>.
- Fatima, Naseem, Anand Narain Srivastava, Jaya Nigam, Syed Tasleem Raza, Saliha Rizvi, Zainab Siddiqui, and Vijay Kumar. 2019. "Low Expression of MicroRNA335-5p Is Associated with Malignant Behavior of Gallbladder Cancer: A Clinicopathological Study." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 20 (6): 1895–1900. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1895>.
- Félétou, Michel, Yu Huang, and Paul M Vanhoutte. 2011. "Endothelium-mediated Control of Vascular Tone: COX-1 and COX-2 Products." *British Journal of Pharmacology* 164 (3): 894–912. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x>.
- Ferreri, A. J. M., I. Ernberg, and C. Copie-Bergman. 2009. "Infectious Agents and Lymphoma Development: Molecular and Clinical Aspects." *Journal of Internal Medicine* 265 (4): 421–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02083.x>.

- Figura, N., P. Piomboni, A. Ponzetto, L. Gambera, C. Lenzi, D. Vaira, C. Peris, et al. 2002. "Helicobacter Pylori Infection and Infertility." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 14 (6): 663–69. <https://doi.org/10.1097/00042737-200206000-00012>.
- Floch, M H, W Gershengoren, S Elliott, and H M Spiro. 1971. "Bile Acid Inhibition of the Intestinal Microflora--a Function for Simple Bile Acids?" *Gastroenterology* 61 (2): 228–33.
- Flores, Sebastian E., Alan Aitchison, Andrew S. Day, and Jacqueline I. Keenan. 2017. "Helicobacter Pylori Infection Perturbs Iron Homeostasis in Gastric Epithelial Cells." *PLOS ONE* 12 (9): e0184026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184026>.
- Fowsantear, Winita, Evelyn Argo, Craig Pattinson, and Phillip Cash. 2014. "Comparative Proteomics of Helicobacter Species: The Discrimination of Gastric and Enterohepatic Helicobacter Species." *Journal of Proteomics* 97 (January):245–55. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.07.016>.
- Fox, J G, F E Dewhirst, J G Tully, B J Paster, L Yan, N S Taylor, M J Collins, P L Gorelick, and J M Ward. 1994. "Helicobacter Hepaticus Sp. Nov., a Microaerophilic Bacterium Isolated from Livers and Intestinal Mucosal Scrapings from Mice." *Journal of Clinical Microbiology* 32 (5): 1238–45. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.5.1238-1245.1994>.
- Fox, J G, and A Lee. 1997. "The Role of Helicobacter Species in Newly Recognized Gastrointestinal Tract Diseases of Animals." *Laboratory Animal Science* 47 (3): 222–55.
- Fox, J G, X Li, L Yan, R J Cahill, R Hurley, R Lewis, and J C Murphy. 1996a. "Chronic Proliferative Hepatitis in A/JCr Mice Associated with Persistent Helicobacter Hepaticus Infection: A Model of Helicobacter-Induced Carcinogenesis." *Infection and Immunity* 64 (5): 1548–58. <https://doi.org/10.1128/iai.64.5.1548-1558.1996>.
- Fox JG, Li X, Yan L, Cahill RJ, Hurley R, Lewis R, Murphy JC. 1996b. "Chronic Proliferative Hepatitis in A/JCr Mice Associated with Persistent Helicobacter Hepaticus Infection: A Model of Helicobacter-Induced Carcinogenesis." *Infection and Immunity* 64 (5): 1548–58. <https://doi.org/10.1128/iai.64.5.1548-1558.1996>.

- Fox, J G, L L Yan, F E Dewhirst, B J Paster, B Shames, J C Murphy, A Hayward, J C Belcher, and E N Mendes. 1995. "Helicobacter Bilis Sp. Nov., a Novel Helicobacter Species Isolated from Bile, Livers, and Intestines of Aged, Inbred Mice." *Journal of Clinical Microbiology* 33 (2): 445–54. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.2.445-454.1995>.
- Fox, James G., Floyd E. Dewhirst, Zeli Shen, Yan Feng, Nancy S. Taylor, Bruce J. Paster, Rebecca L. Ericson, et al. 1998. "Hepatic Helicobacter Species Identified in Bile and Gallbladder Tissue from Chileans with Chronic Cholecystitis." *Gastroenterology* 114 (4): 755–63. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70589-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70589-X).
- Fox, James G, Arlin B Rogers, Mark T Whary, Nancy S Taylor, Shilu Xu, Yan Feng, and Susan Keys. 2004. "Helicobacter Bilis-Associated Hepatitis in Outbred Mice." *Comparative Medicine* 54 (5): 571–77.
- Franceschi, Francesco, Giuseppe Zuccalà, Davide Roccarina, and Antonio Gasbarrini. 2014. "Clinical Effects of Helicobacter Pylori Outside the Stomach." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 11 (4): 234–42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.243>.
- Franklin, C L, C S Beckwith, R S Livingston, L K Riley, S V Gibson, C L Besch-Williford, and R R Hook. 1996. "Isolation of a Novel Helicobacter Species, Helicobacter Cholecystus Sp. Nov., from the Gallbladders of Syrian Hamsters with Cholangiofibrosis and Centrilobular Pancreatitis." *Journal of Clinical Microbiology* 34 (12): 2952–58. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.12.2952-2958.1996>.
- Fukuda, K. 2002a. "Comparative Analysis of Helicobacter DNAs and Biliary Pathology in Patients with and without Hepatobiliary Cancer." *Carcinogenesis* 23 (11): 1927–32. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.11.1927>.
- Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. 2002. "Comparative Analysis of Helicobacter DNAs and Biliary Pathology in Patients with and without Hepatobiliary Cancer." *Carcinogenesis* 23 (11): 1927–32. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.11.1927>.

- Fukuda, Y, H Bamba, M Okui, K Tamura, N Tanida, M Satomi, T Shimoyama, and T Nishigami. 2001. "Helicobacter Pylori Infection Increases Mucosal Permeability of the Stomach and Intestine." *Digestion* 63 Suppl 1:93–96. <https://doi.org/10.1159/000051918>.
- Funch-Jensen, P. 1990. "Sphincter of Oddi Motility." *Acta Chirurgica Scandinavica. Supplementum* 553:1–35.
- Gao, Huiqin, Lunan Li, Chenjing Zhang, Jiangfeng Tu, Xiaoge Geng, Jingya Wang, Xiaolu Zhou, Jiyong Jing, and Wensheng Pan. 2019. "Systematic Review with Meta-Analysis: Association of Helicobacter Pylori Infection with Esophageal Cancer." *Gastroenterology Research and Practice* 2019 (December):1–17. <https://doi.org/10.1155/2019/1953497>.
- Gao, Yinglin, Nikhil Gupta, and Maisa Abdalla. 2021. "Recurrent Aphthous Stomatitis Improved after Eradication Therapy for Helicobacter Pylori." *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2021 (March):1–5. <https://doi.org/10.1155/2021/5543838>.
- Ghafouri-Fard, Soudeh, Ali Khanbabapour Sasi, Atefe Abak, Hamed Shoorei, Ali Khoshkar, and Mohammad Taheri. 2021. "Contribution of MiRNAs in the Pathogenesis of Breast Cancer." *Frontiers in Oncology* 11 (November). <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.768949>.
- Ghidini, Michele, Claudio Pizzo, Andrea Botticelli, Jens Claus Hahne, Rodolfo Passalacqua, Gianluca Tomasello, and Fausto Petrelli. 2018. "Biliary Tract Cancer: Current Challenges and Future Prospects." *Cancer Management and Research* Volume 11 (December):379–88. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157156>.
- Girdaladze, A M, B A Mosidze, T N Tsertsvadze, Ts K Shartava, and S A Girdaladze. 2008a. "[The Prevalence of Helicobacter Pylori Infection among the Georgian Population]." *Georgian Medical News*, no. 157 (April), 34–39.
- Girdaladze, A. M., Mosidze, B. A., Tsertsvadze, T. N., TsK, S., & Girdaladze, S. A. 2008b. "[The Prevalence of Helicobacter Pylori Infection among the Georgian Population]." *Georgian Medical News*, no. 157 (April), 34–39.
- Girdaladze, A, B Mosidze, G Elisabedashvili, and D Kordzaia. 2016. "[BREATH TEST WITH LOCALLY PRODUCED 13C-UREA (TBILISI, GEORGIA) IN DIAGNOSTICS OF

- HELICOBACTER PYLORI INFECTION].” *Georgian Medical News*, no. 253 (April), 77–85.
- Gisbert, Javier P., and José María Pajares. 2004. “Stool Antigen Test for the Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection: A Systematic Review.” *Helicobacter* 9 (4): 347–68. <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00235.x>.
- Goo, Moon-Jung, Mi-Ran Ki, Hye-Rim Lee, Il-Hwa Hong, Jin-Kyu Park, Hai-Jie Yang, Dong-Wei Yuan, et al. 2008. “Primary Biliary Cirrhosis, Similar to That in Human Beings, in a Male C57BL/6 Mouse Infected with *Helicobacter Pylori*.” *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 20 (10): 1045–48. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f5e9db>.
- Goo, Moon-Jung, Mi-Ran Ki, Hye-Rim Lee, Hai-Jie Yang, Dong-Wei Yuan, Il-Hwa Hong, Jin-Kyu Park, et al. 2009. “*Helicobacter Pylori* Promotes Hepatic Fibrosis in the Animal Model.” *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 89 (11): 1291–1303. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.90>.
- Grigor’eva, Irina N., and Tatyana I. Romanova. 2020. “Gallstone Disease and Microbiome.” *Microorganisms* 8 (6): 835. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060835>.
- Gros, Beatriz, Alberto Gómez Pérez, María Pleguezuelo, Francisco Javier Serrano Ruiz, Manuel de la Mata, and Manuel Rodríguez-Perálvarez. 2023. “*Helicobacter* Species and Hepato-Biliary Tract Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Cancers* 15 (3): 595. <https://doi.org/10.3390/cancers15030595>.
- Guo, Feng-Hua. 2007. “Cross-Reactivity of Anti- *H Pylori* Antibodies with Membrane Antigens of Human Erythrocytes.” *World Journal of Gastroenterology* 13 (27): 3742. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i27.3742>.
- Halaseh, Sattam A, Shahed Halaseh, and Raed Shakman. 2022. “A Review of the Etiology and Epidemiology of Gallbladder Cancer: What You Need to Know.” *Cureus*, August. <https://doi.org/10.7759/cureus.28260>.
- Hammes, Frederik, Nico Boon, Johan de Villiers, Willy Verstraete, and Steven Douglas Siciliano. 2003. “Strain-Specific Ureolytic Microbial Calcium Carbonate Precipitation.”

- Applied and Environmental Microbiology* 69 (8): 4901–9.
<https://doi.org/10.1128/AEM.69.8.4901-4909.2003>.
- Hanahan, Douglas. 2022. “Hallmarks of Cancer: New Dimensions.” *Cancer Discovery* 12 (1): 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- HANNINEN, M.-L., I. HAPPONEN, S. SAARI, and K. JALAVA. 1996. “Culture and Characteristics of *Helicobacter Bizzozeronii*, a New Canine Gastric *Helicobacter* Sp.” *International Journal of Systematic Bacteriology* 46 (1): 160–66.
<https://doi.org/10.1099/00207713-46-1-160>.
- Hotamisligil, G S, P Peraldi, A Budavari, R Ellis, M F White, and B M Spiegelman. 1996. “IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF-Alpha- and Obesity-Induced Insulin Resistance.” *Science (New York, N.Y.)* 271 (5249): 665–68.
<https://doi.org/10.1126/science.271.5249.665>.
- Hou, Yi, Wen Sun, Chengfei Zhang, Tieshan Wang, Xuan Guo, Lili Wu, Lingling Qin, and Tonghua Liu. 2017. “Meta-Analysis of the Correlation between *Helicobacter Pylori* Infection and Autoimmune Thyroid Diseases.” *Oncotarget* 8 (70): 115691–700.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.22929>.
- Hu, Yu, Qin Zhu, and Lili Tang. 2014. “MiR-99a Antitumor Activity in Human Breast Cancer Cells through Targeting of MTOR Expression.” *PLoS ONE* 9 (3): e92099.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092099>.
- Huang, Qiuyue, Xiaofen Jia, Yingming Chu, Xuezhi Zhang, and Hui Ye. 2021. “*Helicobacter Pylori* Infection in Geriatric Patients: Current Situation and Treatment Regimens.” *Frontiers in Medicine* 8 (September). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713908>.
- Imawana, Rabbiaatul. 2020. “The Relationship between Inflammatory Bowel Disease and *Helicobacter Pylori* across East Asian, European and Mediterranean Countries: A Meta-Analysis.” *Annals of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0507>.
- Indian Council of Medical Research. 2020. “National Centre for Disease Informatics & Research, National Cancer Registry Programme,.”

- Ito, Kyoko, Mariko Nakamura, Gotaro Toda, Michiko Negishi, Akira Torii, and Tsuneya Ohno. 2004. "Potential Role of *Helicobacter Pylori* in Hepatocarcinogenesis." *International Journal of Molecular Medicine* 13 (2): 221–27.
- J. Kordzaya, Vakhtang T. Goderdzish, Dimitri. 2000a. "Bacterial Translocation in Obstructive Jaundice in Rats: Role of Mucosal Lacteals." *The European Journal of Surgery* 166 (5): 367–74. <https://doi.org/10.1080/110241500750008907>.
- Kordzaya, Dimitri J., and Vakhtang T. Goderdzishvili.. 2000b. "Bacterial Translocation in Obstructive Jaundice in Rats: Role of Mucosal Lacteals." *The European Journal of Surgery* 166 (5): 367–74. <https://doi.org/10.1080/110241500750008907>.
- Jaruvongvanich, Veeravich, Anawin Sanguankeo, Suthinee Jaruvongvanich, and Sikarin Upala. 2016. "Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 7 (May):92–97. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.03.013>.
- Jie, Wu, Xu Qinghong, and Chen Zhitao. 2019. "Association of *Helicobacter Pylori* Infection with Gastroesophageal Reflux Disease." *Journal of International Medical Research* 47 (2): 748–53. <https://doi.org/10.1177/0300060518809871>.
- Kandelaki, S, and D Kordzaia. 2014. "Helicobacter and Hepatobiliary Diseases: Conceptual View and Review of the Literature." *Georgian Medical News*, no. 232–233, 92–98.
- Kankaria, Jeevan, Santosh Madagond, and Akshita Bhat. 2023. "An Observational Study to Assess the *Helicobacter Pylori* Infection Rates in Patients with Cholelithiasis." *International Surgery Journal* 10 (6): 1037–43. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20231731>.
- Kapoor, V K, and A J McMichael. 2003. "Gallbladder Cancer: An 'Indian' Disease." *The National Medical Journal of India* 16 (4): 209–13.
- Karagin, Peren H. 2010. "*Helicobacter* Species and Common Gut Bacterial DNA in Gallbladder with Cholecystitis." *World Journal of Gastroenterology* 16 (38): 4817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i38.4817>.

- Kartavya Jatin Mistry, Shilpa Krishnakant Patel, Krishnakant Hargovindbhai Patel, Monaben Nareshbhai Ladwa, and Rupal Paresh Mehta. 2023. "Incidental Gallbladder Carcinoma in Routine Cholecystectomy Specimens at Tertiary Care Hospital." *Asian Journal of Medical Sciences* 14 (10): 246–50. <https://doi.org/10.3126/ajms.v14i10.55993>.
- Kasprzak, A., M. Szmyt, W. Malkowski, W. Przybyszewska, C. Helak-Łapaj, A. Seraszek-Jaros, A. Surdacka, A. Małkowska-Lanzafame, and E. Kaczmarek. 2015. "Analysis of Immunohistochemical Expression of Proinflammatory Cytokines (IL-1 α , IL-6, and TNF- α) in Gallbladder Mucosa: Comparative Study in Acute and Chronic Calculous Cholecystitis." *Folia Morphologica* 74 (1): 65–72. <https://doi.org/10.5603/FM.2015.0011>.
- Katsinelos, Taxiarchis, Michael Doulberis, Stergios A Polyzos, Apostolis Papaefthymiou, Panagiotis Katsinelos, and Jannis Kountouras. 2019. "Molecular Links Between Alzheimer's Disease and Gastrointestinal Microbiota: Emphasis on Helicobacter Pylori Infection Involvement." *Current Molecular Medicine* 20 (1): 3–12. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190917125917>.
- KAUFMAN, HOWARD S., THOMAS H. MAGNUSON, KEITH D. LILLEMÖE, PETER FRASCA, and HENRY A. PITT. 1989. "The Role of Bacteria in Gallbladder and Common Duct Stone Formation." *Annals of Surgery* 209 (5): 584–92. <https://doi.org/10.1097/0000658-198905000-00011>.
- Kawaguchi, Minoru, Toshihiko Saito, Hiroyuki Ohno, Shoko Midorikawa, Tetsuya Sanji, Yutaka Handa, Shigefumi Morita, et al. 1996a. "Bacteria Closely Resembling Helicobacter Pylori Detected Immunohistologically and Genetically in Resected Gallbladder Mucosa." *Journal of Gastroenterology* 31 (2): 294–98. <https://doi.org/10.1007/BF02389534>.
- Kawaguchi, M., Saito, T., Ohno, H., Midorikawa, S., Sanji, T., Handa, Y., ... & Minami, K.. 1996b. "Bacteria Closely Resembling Helicobacter Pylori Detected Immunohistologically and Genetically in Resected Gallbladder Mucosa." *Journal of Gastroenterology* 31 (2): 294–98. <https://doi.org/10.1007/BF02389534>.
- Ki, Mi-Ran, Moon-Jung Goo, Jin-Kyu Park, Il-Hwa Hong, Ae-Ri Ji, Seon-Young Han, Sang-Young You, et al. 2010. "Helicobacter Pylori Accelerates Hepatic Fibrosis by Sensitizing Transforming Growth Factor-B1-Induced Inflammatory Signaling." *Laboratory*

- Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 90 (10): 1507–16.
<https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.109>.
- Kim, Bum Jun, Hyeong Su Kim, Hyun Joo Jang, and Jung Han Kim. 2018. “*Helicobacter Pylori* Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials.” *Gastroenterology Research and Practice* 2018 (October):1–8.
<https://doi.org/10.1155/2018/6090878>.
- Kobayashi, Takashi, Kenichi Harada, Koichi Miwa, and Yasuni Nakanuma. 2005. “*Helicobacter* Genus DNA Fragments Are Commonly Detectable in Bile from Patients with Extrahepatic Biliary Diseases and Associated with Their Pathogenesis.” *Digestive Diseases and Sciences* 50 (5): 862–67. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2654-1>.
- Kosma, Vijayalaxmi, S. N. Gole, S. L. Nirala, Rabia Parveen Siddiqui, and Sujan Narayan Agrawal. 2023. “A Study of H. Pylori Infection as Risk Factor for the Gall Stone Disease.” *International Surgery Journal* 10 (6): 1051–56. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20231733>.
- Krasinskas, Alyssa M., Yuan Yao, Parmjeet Randhawa, Maria P. Dore, and Antonia R. Sepulveda. 2007. “*Helicobacter Pylori* May Play a Contributory Role in the Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis.” *Digestive Diseases and Sciences* 52 (9): 2265–70.
<https://doi.org/10.1007/s10620-007-9803-7>.
- Kullberg, Marika C., Jerrold M. Ward, Peter L. Gorelick, Patricia Caspar, Sara Hieny, Allen Cheever, Dragana Jankovic, and Alan Sher. 1998. “*Helicobacter Hepaticus* Triggers Colitis in Specific-Pathogen-Free Interleukin-10 (IL-10)-Deficient Mice through an IL-12- and Gamma Interferon-Dependent Mechanism.” *Infection and Immunity* 66 (11): 5157–66.
<https://doi.org/10.1128/IAI.66.11.5157-5166.1998>.
- Kumar, Sandeep, Shailendra Kumar, and Surender Kumar. 2006. “Infection as a Risk Factor for Gallbladder Cancer.” *Journal of Surgical Oncology* 93 (8): 633–39.
<https://doi.org/10.1002/jso.20530>.
- Kuo, S-H, K-H Yeh, L-T Chen, C-W Lin, P-N Hsu, C Hsu, M-S Wu, et al. 2014. “*Helicobacter Pylori*-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Stomach: A Distinct Entity with

- Lower Aggressiveness and Higher Chemosensitivity.” *Blood Cancer Journal* 4 (6): e220–e220. <https://doi.org/10.1038/bcj.2014.40>.
- Lacy, Brian E., and Justin Rosemore. 2001. “Helicobacter Pylori: Ulcers and More: The Beginning of an Era.” *The Journal of Nutrition* 131 (10): 2789S–2793S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.10.2789S>.
- Leal, Yelda A., Laura L. Flores, Laura B. García-Cortés, Roberto Cedillo-Rivera, and Javier Torres. 2008. “Antibody-Based Detection Tests for the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection in Children: A Meta-Analysis.” *PLoS ONE* 3 (11): e3751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003751>.
- Lee, Ha Youn, Hye-Rin Kang, Jung-Kyu Lee, Eun Young Heo, Seung Ho Choi, and Deog Kyeom Kim. 2020. “The Effect of Helicobacter Pylori Infection on the Decline of Lung Function in a Health Screening Population.” *Annals of Palliative Medicine* 9 (5): 3115–22. <https://doi.org/10.21037/apm-20-850>.
- Lee, Jin-Woo, Don Haeng Lee, Jung Il Lee, Seok Jeong, Kye Sook Kwon, Hyung Gil Kim, Yong Woon Shin, Young Soo Kim, Mi Sook Choi, and Si Young Song. 2010. “Identification of Helicobacter Pylori in Gallstone, Bile, and Other Hepatobiliary Tissues of Patients with Cholecystitis.” *Gut and Liver* 4 (1): 60–67. <https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.1.60>.
- Lee, Yi-Chia, Tsung-Hsien Chiang, Chu-Kuang Chou, Yu-Kang Tu, Wei-Chih Liao, Ming-Shiang Wu, and David Y. Graham. 2016. “Association Between Helicobacter Pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Gastroenterology* 150 (5): 1113–1124.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>.
- Lehours, P, and F Mégraud. 2005. “Helicobacter Pylori Infection and Gastric MALT Lymphoma.” *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku (1995)* 50:54–61.
- Leong, R. W. L., and J. J. Y. Sung. 2002. “Helicobacter Species and Hepatobiliary Diseases.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16 (6): 1037–45. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01282.x>.
- Li, Dengrui, Guiyun Zhu, Hongqin Di, Hui Li, Xinyan Liu, Min Zhao, Zhihua Zhang, and Yonghui Yang. 2106. “Associations between Genetic Variants Located in Mature

- MicroRNAs and Risk of Lung Cancer.” *Oncotarget* 7 (27): 41715–24.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9566>.
- Li, Lin, Lingling Li, Xiaoying Zhou, Shuping Xiao, Huiyuan Gu, and Guoxin Zhang. 2015a. “*Helicobacter Pylori* Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis.” *Gastroenterology Research and Practice* 2015:278905.
<https://doi.org/10.1155/2015/278905>.
- Li, L., Li, L., Zhou, X., Xiao, S., Gu, H., & Zhang, G.. 2015. “*Helicobacter Pylori* Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis.” *Gastroenterology Research and Practice* 2015:1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/278905>.
- Li, Ming, Shenjun Zhang, Ning Wu, Liang Wu, Changhui Wang, and Yinping Lin. 2016. “RETRACTED ARTICLE: Overexpression of MiR-499-5p Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer Proliferation and Metastasis by Targeting VAV3.” *Scientific Reports* 6 (1): 23100.
<https://doi.org/10.1038/srep23100>.
- Li, Xianhui, Jiaji Wang, Zhuqing Jia, Qinghua Cui, Chenguang Zhang, Weiping Wang, Ping Chen, Kangtao Ma, and Chunyan Zhou. 2013. “MiR-499 Regulates Cell Proliferation and Apoptosis during Late-Stage Cardiac Differentiation via Sox6 and Cyclin D1.” *PLoS ONE* 8 (9): e74504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074504>.
- Li, Zhong-Zhuan, Lin-Jing Guan, Rong Ouyang, Zhi-Xin Chen, Guo-Qing Ouyang, and Hai-Xing Jiang. 2023. “Global, Regional, and National Burden of Gallbladder and Biliary Diseases from 1990 to 2019.” *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 15 (11): 2564–78.
<https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i11.2564>.
- Lim, Klay Puay Khim, Aaron Jia Loong Lee, Xiuting Jiang, Thomas Zheng Jie Teng, and Vishal G. Shelat. 2023a. “The Link between *Helicobacter Pylori* Infection and Gallbladder and Biliary Tract Diseases: A Review.” *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 27 (3): 241–50. <https://doi.org/10.14701/ahbps.22-056>.
- Lim, K. P. K., Lee, A. J. L., Jiang, X., Teng, T. Z. J., & Shelat, V. G. 2023. “The Link between *Helicobacter Pylori* Infection and Gallbladder and Biliary Tract Diseases: A Review.”

- Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 27 (3): 241–50.
<https://doi.org/10.14701/ahbps.22-056>.
- Lin, Tin-Tsan, Chau-Ting Yeh, Cheng-Shyong Wu, and Yun-Fan Liaw. 1995. “Detection and Partial Sequence Analysis Of *Helicobacter Pylori* DNA in the Bile Samples.” *Digestive Diseases and Sciences* 40 (10): 2214–19. <https://doi.org/10.1007/BF02209009>.
- Liu, Juan, Feng Wang, and Songli Shi. 2015. “*Helicobacter Pylori* Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving More than 20,000 Participants.” *Helicobacter* 20 (3): 176–83. <https://doi.org/10.1111/hel.12188>.
- Liu, Lan, Hongwei Gao, Hongjuan Wang, Weihua Yu, Kongxi Zhu, Yuan Zhang, and Jianqiang Guo. 2018. “Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of *Helicobacter Pylori* Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD).” *Medical Science Monitor* 24 (July):4791–97. <https://doi.org/10.12659/MSM.908051>.
- Liu, Rongqiang, Qiuli Liu, Ying He, Wenqing Shi, Qianhui Xu, Qing Yuan, Qi Lin, et al. 2019. “Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver.” *Medicine* 98 (44): e17781. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017781>.
- Liu, Tingting, Moyan Li, Ling Tang, Bo Wang, Tingting Li, Ying Huang, Yuanhong Xu, and Yajuan Li. 2024. “Epidemiological, Clinical and Microbiological Characteristics of Patients with Biliary Tract Diseases with Positive Bile Culture in a Tertiary Hospital.” *BMC Infectious Diseases* 24 (1): 1010. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09799-8>.
- Lleo, Ana, Patrick S.C. Leung, Gideon M. Hirschfield, and Eric M. Gershwin. 2020. “The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review.” *Seminars in Liver Disease* 40 (01): 034–048. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697617>.
- Lolekha, Praween, Thanakarn Sriphanom, and Ratha-Korn Vilaichone. 2021. “*Helicobacter Pylori* Eradication Improves Motor Fluctuations in Advanced Parkinson’s Disease Patients: A Prospective Cohort Study (HP-PD Trial).” *PLOS ONE* 16 (5): e0251042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251042>.
- Loosen, Sven H, Alexander Killer, Tom Luedde, Christoph Roderburg, and Karel Kostev. 2024a. “<scp> *Helicobacter Pylori* </Scp> Infection Associated with an Increased

- Incidence of Cholelithiasis: A Retrospective Real-world Cohort Study of 50 832 Patients.” *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 39 (9): 1809–15. <https://doi.org/10.1111/jgh.16597>.
- Loosen SH, Killer A, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. . 2024b. *Helicobacter Pylori* Infection Associated with an Increased Incidence of Cholelithiasis: A Retrospective Real-world Cohort Study of 50 832 Patients.” *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 39 (9): 1809–15. <https://doi.org/10.1111/jgh.16597>.
- Lupu, Ancuta, Ingrith Crenguta Miron, Anca Lavinia Cianga, Andrei Tudor Cernomaz, Vasile Valeriu Lupu, Dragos Munteanu, Dragos Catalin Ghica, and Silvia Fotea. 2022. “The Relationship between Anemia and Helicobacter Pylori Infection in Children.” *Children* 9 (9): 1324. <https://doi.org/10.3390/children9091324>.
- Ma Li, Robert D. Specian, Rodney D. Berg, and Edwin A. Deitch. 1989. “Effects of Protein Malnutrition and Endotoxin on the Intestinal Mucosal Barrier to the Translocation of Indigenous Flora in Mice.” *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 13 (6): 572–78. <https://doi.org/10.1177/0148607189013006572>.
- Ma, Yu-Shui, Bo-Wen Shi, Hai-Min Lu, Peng-Fei Xie, Rui Xin, Zhi-Jun Wu, Yi Shi, et al. 2021. “MicroRNA-499 Serves as a Sensitizer for Lung Cancer Cells to Radiotherapy by Inhibition of CK2 α -Mediated Phosphorylation of P65.” *Molecular Therapy - Oncolytics* 21 (June):171–82. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.03.016>.
- Mager, DL. 2006. “Bacteria and Cancer: Cause, Coincidence or Cure? A Review.” *Journal of Translational Medicine* 4 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-4-14>.
- Malfertheiner, P, F Megraud, C O’Morain, F Bazzoli, E El-Omar, D Graham, R Hunt, T Rokkas, N Vakil, and E J Kuipers. 2007. “Current Concepts in the Management of Helicobacter Pylori Infection: The Maastricht III Consensus Report.” *Gut* 56 (6): 772–81. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.101634>.
- Malfertheiner, Peter, M. Constanza Camargo, Emad El-Omar, Jyh-Ming Liou, Richard Peek, Christian Schulz, Stella I. Smith, and Sebastian Suerbaum. 2023. “Helicobacter Pylori

- Infection.” *Nature Reviews Disease Primers* 9 (1): 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8>.
- Malfertheiner, Peter, Francis Megraud, Theodore Rokkas, Javier P Gisbert, Jyh-Ming Liou, Christian Schulz, Antonio Gasbarrini, et al. 2022. “Management of *Helicobacter Pylori* Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report.” *Gut* 71 (9): 1724–62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
- Man, Sailimai, Yuan Ma, Cheng Jin, Jun Lv, Mingkun Tong, Bo Wang, Liming Li, and Yi Ning. 2020. “Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Diabetes: A Cross-Sectional Study in China.” *Journal of Diabetes Research* 2020 (September):1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/7201379>.
- Mandeville, Kate L, Justus Krabshuis, Nimzing Gwamzhi Ladep, Chris JJ Mulder, Eamonn MM Quigley, and Shahid A Khan. 2009. “Gastroenterology in Developing Countries: Issues and Advances.” *World Journal of Gastroenterology* 15 (23): 2839. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2839>.
- Mansori, Kamyar, Yousef Moradi, Sara Naderpour, Roya Rashti, Ali Baradaran Moghaddam, Lotfolah Saed, and Hedyeh Mohammadi. 2020. “*Helicobacter Pylori* Infection as a Risk Factor for Diabetes: A Meta-Analysis of Case-Control Studies.” *BMC Gastroenterology* 20 (1): 77. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01223-0>.
- Marshall, Barry. 2002. “*Helicobacter Pylori*: 20 Years On.” *Clinical Medicine* 2 (2): 147–52. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.2-2-147>.
- Marshall, BarryJ, and J.Robin Warren. 1984. “UNIDENTIFIED CURVED BACILLI IN THE STOMACH OF PATIENTS WITH GASTRITIS AND PEPTIC ULCERATION.” *The Lancet* 323 (8390): 1311–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91816-6).
- Matsukura, Norio, Shigeki Yokomuro, Sirikan Yamada, Takashi Tajiri, Trichak Sundo, Tohru Hadama, Shigeru Kamiya, Zenya Naito, and James G. Fox. 2002. “Association between *Helicobacter Bilis* in Bile and Biliary Tract Malignancies: *H. Bilis* in Bile from Japanese and Thai Patients with Benign and Malignant Diseases in the Biliary Tract.” *Japanese*

Journal of Cancer Research 93 (7): 842–47. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2002.tb01327.x>.

- Maurer, Kirk J., Martin C. Carey, and James G. Fox. 2009. “Roles of Infection, Inflammation, and the Immune System in Cholesterol Gallstone Formation.” *Gastroenterology* 136 (2): 425–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.031>.
- Menoni, Silvia M. Ferreira, Sandra Helena Alves Bonon, José Murilo Robilota Zeitune, and Sandra Cecília Botelho Costa. 2013. “PCR-Based Detection and Genotyping of *Helicobacter Pylori* in Endoscopic Biopsy Samples from Brazilian Patients.” *Gastroenterology Research and Practice* 2013:1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/951034>.
- Messini, F. 2003. “[*Helicobacter Pylori* and Hepatobiliary Diseases].” *La Clinica Terapeutica* 154 (1): 55–56.
- Misra, Vatsala, Sri Prakash Misra, Manisha Dwivedi, Yogesh Shouche, Mahesh Dharne, and Premala Anthony Singh. 2007. “*Helicobacter Pylori* in Areas of Gastric Metaplasia in the Gallbladder and Isolation of H. Pylori DNA from Gallstones.” *Pathology* 39 (4): 419–24. <https://doi.org/10.1080/00313020701444473>.
- Miura, Motohiro, Naomi Ohnishi, Shinya Tanaka, Kohei Yanagiya, and Masanori Hatakeyama. 2009. “Differential Oncogenic Potential of Geographically Distinct *Helicobacter Pylori* CagA Isoforms in Mice.” *International Journal of Cancer* 125 (11): 2497–2504. <https://doi.org/10.1002/ijc.24740>.
- Mladenova, Irena, and Marilena Durazzo. 2018. “Transmission of *Helicobacter Pylori*.” *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 64 (3). <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02480-7>.
- Mohammad, Zarin; Mukhtar, Ahmed; Ali, Gohar; Dastgeer, Waheed; Shahzad, Khurram; Aurangzeb, Mahmood; Farsheed, Sartaj. 2005. “Incidence of Gall Stones in Carcinoma Gall Bladder Patients.” *PJS-Pakistan Journal of Surgery*. 22:19–22.
- Mohan, Ramkumar, Stefanie Wei Lynn Goh, Guan Wei Tan, Yen Pin Tan, Sameer P. Junnarkar, Cheong Wei Terence Huey, Jee Keem Low, and Vishal G. Shelat. 2021. “Validation of Tokyo Guidelines 2007 and Tokyo Guidelines 2013/2018 Criteria for Acute

- Cholangitis and Predictors of In-Hospital Mortality.” *Visceral Medicine* 37 (5): 434–42.
<https://doi.org/10.1159/000516424>.
- Molina-Infante, Javier, Carolina Gutierrez-Junquera, Edoardo Savarino, Roberto Penagini, Ines Modolell, Ottavia Bartolo, Alicia Prieto-García, et al. 2018. “Helicobacter Pylori Infection Does Not Protect Against Eosinophilic Esophagitis: Results From a Large Multicenter Case-Control Study.” *American Journal of Gastroenterology* 113 (7): 972–79.
<https://doi.org/10.1038/s41395-018-0035-6>.
- Monstein, H.-J., Y. Jonsson, J. Zdolsek, and J. Svanvik. 2002. “Identification of Helicobacter Pylori DNA in Human Cholesterol Gallstones.” *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37 (1): 112–19. <https://doi.org/10.1080/003655202753387455>.
- MORIYAMA, T., T. KANEKO, M. FUJII, Y. TSUBAKIHARA, S. KAWANO, and E. IMAI. 2006. “High Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Japanese Patients with Membranous Nephropathy.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 24 (s4): 189–93.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.00044.x>.
- Moro, P L. 2000. “Gallstone Disease in Peruvian Coastal Natives and Highland Migrants.” *Gut* 46 (4): 569–73. <https://doi.org/10.1136/gut.46.4.569>.
- MUHCEN, K., D. COHEN, A. SPUNGIN-BIALIK, and T. SHOHAT. 2012. “Seroprevalence, Correlates and Trends of *Helicobacter Pylori* Infection in the Israeli Population.” *Epidemiology and Infection* 140 (7): 1207–14.
<https://doi.org/10.1017/S0950268811002081>.
- Myung, Seung-Jae, Myung-Hwan Kim, Ki Nam Shim, Yeon-Suk Kim, Eun Ok Kim, Hong-Ja Kim, Eun-Taek Park, et al. 2000. “Detection of Helicobacter Pylori DNA in Human Biliary Tree and Its Association with Hepatolithiasis.” *Digestive Diseases and Sciences* 45 (7): 1405–12. <https://doi.org/10.1023/A:1005572507572>.
- Najarro, Kevin M., Devin M. Boe, Travis M. Walrath, Juliet E. Mullen, Madison T. Paul, John H. Frankel, Holly J. Hulsebus, Juan-Pablo Idrovo, Rachel H. McMahan, and Elizabeth J. Kovacs. 2022. “Advanced Age Exacerbates Intestinal Epithelial Permeability after Burn

- Injury in Mice.” *Experimental Gerontology* 158 (February):111654. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111654>.
- Nakano, Toru, Jiro Yanagisawa, and Fumio Nakayama. 1988. “Phospholipase Activity in Human Bile.” *Hepatology* 8 (6): 1560–64. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080615>.
- “NIH Consensus Conference. Helicobacter Pylori in Peptic Ulcer Disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter Pylori in Peptic Ulcer Disease.” 1994. *JAMA* 272 (1): 65–69.
- Niknam, Ramin, Kamran Bagheri Lankarani, Mohsen Moghadami, Seyed Alireza Taghavi, Leila Zahiri, and Mohammad Javad Fallahi. 2022. “The Association between Helicobacter Pylori Infection and Erosive Gastroesophageal Reflux Disease; a Cross-Sectional Study.” *BMC Infectious Diseases* 22 (1): 267. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07278-6>.
- Nilsson, H O, J Taneera, M Castedal, E Glatz, R Olsson, and T Wadström. 2000. “Identification of Helicobacter Pylori and Other Helicobacter Species by PCR, Hybridization, and Partial DNA Sequencing in Human Liver Samples from Patients with Primary Sclerosing Cholangitis or Primary Biliary Cirrhosis.” *Journal of Clinical Microbiology* 38 (3): 1072–76. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.3.1072-1076.2000>.
- Nilsson, Hans-Olof, Rupa Mulchandani, Karl-Göran Tranberg, Unne Stenram, and Torkel Wadström. 2001. “Helicobacter Species Identified in Liver from Patients with Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma.” *Gastroenterology* 120 (1): 323–24. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21382>.
- Okuda, Katsuji, Kazuyuki Ishihara, Tadashi Miura, Akira Katakura, Hiroyasu Noma, and Yoko Ebihara. 2000. “*Helicobacter Pylori* May Have Only a Transient Presence in the Oral Cavity and on the Surface of Oral Cancer.” *Microbiology and Immunology* 44 (5): 385–88. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2000.tb02510.x>.
- Okushin, Kazuya, Takeya Tsutsumi, Kazuhiko Ikeuchi, Akira Kado, Kenichiro Enoku, Hidetaka Fujinaga, Kyoji Moriya, Hiroshi Yotsuyanagi, and Kazuhiko Koike. 2018. “Helicobacter Pylori Infection and Liver Diseases: Epidemiology and Insights into

- Pathogenesis.” *World Journal of Gastroenterology* 24 (32): 3617–25.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3617>.
- Olivares, Asalia, Merab Buadze, Tina Kutubidze, Manana Lobjanidze, Levani Labauri, Ramaz Kutubidze, Daredjan Chikviladze, et al. 2006. “Prevalence of *Helicobacter Pylori* in Georgian Patients with Dyspepsia.” *Helicobacter* 11 (2): 81–85.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00367.x>.
- On, S L. 1996. “Identification Methods for Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.” *Clinical Microbiology Reviews* 9 (3): 405–22.
<https://doi.org/10.1128/CMR.9.3.405>.
- Pan, Wei, Hui Zhang, Li Wang, Tingting Zhu, Bo Chen, and Junming Fan. 2019. “Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Kidney Damage in Patients with Peptic Ulcer.” *Renal Failure* 41 (1): 1028–34. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1683029>.
- Parsonnet, Julie, Gary D. Friedman, Daniel P. Vandersteen, Yuan Chang, Joseph H. Vogelmann, Norman Orentreich, and Richard K. Sibley. 1991. “*Helicobacter Pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma.” *New England Journal of Medicine* 325 (16): 1127–31.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199110173251603>.
- PASTER, B. J., A. LEE, J. G. FOX, F. E. DEWHIRST, L. A. TORDOFF, G. J. FRASER, J. L. O’ROURKE, N. S. TAYLOR, and R. FERRERO. 1991. “Phylogeny of *Helicobacter Felis* Sp. Nov., *Helicobacter Mustelae*, and Related Bacteria.” *International Journal of Systematic Bacteriology* 41 (1): 31–38. <https://doi.org/10.1099/00207713-41-1-31>.
- Patel, Saurabh Kumar, Chandra Bhan Pratap, Ashok Kumar Jain, Anil Kumar Gulati, and Gopal Nath. 2014. “Diagnosis of *Helicobacter Pylori*: What Should Be the Gold Standard?” *World Journal of Gastroenterology* 20 (36): 12847–59.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12847>.
- Patterson, M. M., M. D. Schrenzel, Y. Feng, S. Xu, F. E. Dewhirst, B. J. Paster, S. A. Thibodeau, J. Versalovic, and J. G. Fox. 2000. “*Helicobacter Aurati* Sp. Nov., a Urease-Positive *Helicobacter* Species Cultured from Gastrointestinal Tissues of Syrian Hamsters.” *Journal*

- of Clinical Microbiology* 38 (10): 3722–28. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.10.3722-3728.2000>.
- Peek, Richard M., Michael F. Vaezi, Gary W. Falk, John R. Goldblum, Guillermo I. Perez-Perez, Joel E. Richter, and Martin J. Blaser. 1999. “Role Of *Helicobacter Pylori* CagA+ Strains and Specific Host Immune Responses on the Development of Premalignant and Malignant Lesions in the Gastric Cardia.” *International Journal of Cancer* 82 (4): 520–24. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990812\)82:4<520::AID-IJC9>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990812)82:4<520::AID-IJC9>3.0.CO;2-7).
- Pellicano, Rinaldo. 2004. “*Helicobacter* Species Sequences in Liver Samples from Patients with and without Hepatocellular Carcinoma.” *World Journal of Gastroenterology* 10 (4): 598. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i4.598>.
- Peng, Y, G X Xiao, and L Ma. 1996. “[Intestinal Lymphatic Circulation Is One of the Important Portals for Microbial Translocation after Thermal Injury].” *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi = Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Waikf [i.e. Waike] Zazhi = Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns* 12 (2): 83–85.
- Pimentel-Nunes, Pedro, Diogo Libânio, Ricardo Marcos-Pinto, Miguel Areia, Marcis Leja, Gianluca Esposito, Monica Garrido, et al. 2019. “Management of Epithelial Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) Guideline Update 2019.” *Endoscopy* 51 (04): 365–88. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
- Planelles, Lourdes, Jan Medema, Michael Hahne, and Gijs Hardenberg. 2008a. “The Expanding Role of APRIL in Cancer and Immunity.” *Current Molecular Medicine* 8 (8): 829–44. <https://doi.org/10.2174/156652408786733711>.
- Planelles, L., Medema, J. P., Hahne, M., & Hardenberg, G.. 2008b. “The Expanding Role of APRIL in Cancer and Immunity.” *Current Molecular Medicine* 8 (8): 829–44. <https://doi.org/10.2174/156652408786733711>.

- Plummer, Martyn, Silvia Franceschi, Jérôme Vignat, David Forman, and Catherine de Martel. 2015. "Global Burden of Gastric Cancer Attributable to *Helicobacter Pylori*." *International Journal of Cancer* 136 (2): 487–90. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>.
- Polakovicova, Iva, Sofia Jerez, Ignacio A. Wichmann, Alejandra Sandoval-Bórquez, Nicolás Carrasco-Véliz, and Alejandro H. Corvalán. 2018. "Role of MicroRNAs and Exosomes in *Helicobacter Pylori* and Epstein-Barr Virus Associated Gastric Cancers." *Frontiers in Microbiology* 9 (April). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00636>.
- Polyzos, Stergios A., Jannis Kountouras, Christos Zavos, and Georgia Deretzi. 2011. "The Association Between *Helicobacter Pylori* Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review." *Helicobacter* 16 (2): 79–88. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x>.
- Ponzetto, A., R. Pellicano, N. Leone, M.A. Cutufia, F. Turrini, W.F. Grigioni, A. D'Errico, P. Mortimer, M. Rizzetto, and L. Silengo. 2000. "Helicobacter Infection and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Carriage: Is It an Innocent Bystander or a Troublemaker?" *Medical Hypotheses* 54 (2): 275–77. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0987>.
- Poyrazoglu, Omer Bilgehan, Ahmet Cumhur Dulger, and Bilge Sumbul Gultepe. 2017. "Helicobacter Pylory Infection in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma." *Clinics* 72 (3): 150–53. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(03\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(03)04).
- Qiu, Dapeng, Feng Han, and Hao Zhuang. 2018. "MiR-499 Rs3746444 Polymorphism and Hepatocellular Carcinoma Risk." *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 14 (Suppl 2): S490–93. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.179090>.
- Qiu, Fuman, Lei Yang, Xiaoxuan Ling, Rongrong Yang, Xiaorong Yang, Lisha Zhang, Wenxiang Fang, et al. 2015. "Sequence Variation in Mature MicroRNA-499 Confers Unfavorable Prognosis of Lung Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy." *Clinical Cancer Research* 21 (7): 1602–13. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1174>.
- Qu, Xin-Hua, Xiao-Lu Huang, Ping Xiong, Cui-Ying Zhu, You-Liang Huang, Lun-Gen Lu, Xu Sun, et al. 2010. "Does *Helicobacter Pylori* Infection Play a Role in Iron Deficiency

- Anemia? A Meta-Analysis.” *World Journal of Gastroenterology* 16 (7): 886–96.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i7.886>.
- Queiroz, Dulciene Maria de Magalhães, and Adriana Santos. 2001. “Isolation of a *Helicobacter* Strain from the Human Liver.” *Gastroenterology* 121 (4): 1023–24.
<https://doi.org/10.1053/gast.2001.28574>.
- Queiroz, Dulciene Maria Magalhães, Andreia Maria Camargos Rocha, Gifone Aguiar Rocha, Sarah Maria Singulano Cinque, Adriana Gonçalves Oliveira, Alicia Godoy, and Hugo Tanno. 2006. “Association Between *Helicobacter Pylori* Infection and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus.” *Digestive Diseases and Sciences* 51 (2): 370–73.
<https://doi.org/10.1007/s10620-006-3150-y>.
- Rabelo-Gonçalves, Elizabeth Ma, Bruna M Roesler, and José Mr Zeitune. 2015. “Extragastic Manifestations of *Helicobacter Pylori* Infection: Possible Role of Bacterium in Liver and Pancreas Diseases.” *World Journal of Hepatology* 7 (30): 2968–79.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i30.2968>.
- Ramírez-Lázaro, María José, Sergio Lario, Alex Casalots, Esther Sanfeliu, Loreto Boix, Pilar García-Iglesias, Jordi Sánchez-Delgado, et al. 2011. “Real-Time PCR Improves *Helicobacter Pylori* Detection in Patients with Peptic Ulcer Bleeding.” *PLoS ONE* 6 (5): e20009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020009>.
- Randi, Giorgia, Silvia Franceschi, and Carlo La Vecchia. 2006. “Gallbladder Cancer Worldwide: Geographical Distribution and Risk Factors.” *International Journal of Cancer* 118 (7): 1591–1602. <https://doi.org/10.1002/ijc.21683>.
- Ražuka-Ebela, Danute, Bianca Giupponi, and Francesco Franceschi. 2018. “*Helicobacter Pylori* and Extragastic Diseases.” *Helicobacter* 23 (S1). <https://doi.org/10.1111/hel.12520>.
- Reyrat, Jean-Marc, Vladimir Pelicic, Emanuele Papini, Cesare Montecucco, Rino Rappuoli, and John L Telford. 1999. “Towards Deciphering the *Helicobacter Pylori* Cytotoxin.” *Molecular Microbiology* 34 (2): 197–204. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01592.x>.

- Rezvani, Farzaneh, Mohammad Sayadnasiri, and Omid Rezaei. 2018. "Restless Legs Syndrome in Patients Infected with *Helicobacter Pylori*." *Neurological Research* 40 (7): 583–87. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1454704>.
- Rocha, M, P Avenaud, A Ménard, B Le Bail, C Balabaud, P Bioulac-Sage, D M de Magalhães Queiroz, and F Mégraud. 2005. "Association of Helicobacter Species with Hepatitis C Cirrhosis with or without Hepatocellular Carcinoma." *Gut* 54 (3): 396–401. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.042168>.
- Romagnuolo, Joseph. 2014. "Recent Research on Sphincter of Oddi Dysfunction." *Gastroenterology & Hepatology* 10 (7): 441–43.
- Romano, Marco, Vittorio Ricci, and Raffaele Zarrilli. 2006. "Mechanisms of Disease: Helicobacter Pylori-Related Gastric Carcinogenesis—Implications for Chemoprevention." *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 3 (11): 622–32. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0634>.
- Rotimi, O, A Cairns, S Gray, P Moayyedi, and M F Dixon. 2000. "Histological Identification of *Helicobacter Pylori*: Comparison of Staining Methods." *Journal of Clinical Pathology* 53 (10): 756–59. <https://doi.org/10.1136/jcp.53.10.756>.
- Rudi, Jochen, Andreas Rudy, Matthias Maiwald, and Wolfgang Stremmel. 1999. "Helicobacter Sp. Are Not Detectable in Bile from German Patients with Biliary Disease." *Gastroenterology* 116 (4): 1016–17. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70096-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70096-X).
- Rugge, Massimo, Kentaro Sugano, Diana Sacchi, Marta Sbaraglia, and Peter Malfertheiner. 2020. "Gastritis: An Update in 2020." *Current Treatment Options in Gastroenterology* 18 (3): 488–503. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>.
- Ryu, Seungho, Yoosoo Chang, Kyung Eun Yun, Hyun-Suk Jung, Jun Ho Shin, and Hocheol Shin. 2016. "Gallstones and the Risk of Gallbladder Cancer Mortality: A Cohort Study." *American Journal of Gastroenterology* 111 (10): 1476–87. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.345>.
- Sabbaghian, M. Shirin, Barrie S. Rich, Gary D. Rothberger, Jonathan Cohen, Steven Batash, Elissa Kramer, H. Leon Pachter, Stuart G. Marcus, and Peter Shamamian. 2008.

- “Evaluation of Surgical Outcomes and Gallbladder Characteristics in Patients with Biliary Dyskinesia.” *Journal of Gastrointestinal Surgery* 12 (8): 1324–30. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0546-3>.
- Safdar, Dr Talal. 2024. “CO-EXISTENCE OF HELICOBACTER PYLORI IN GASTRIC AND GALLBLADDER MUCOSA IN CHOLECYSTITIS PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY.” *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*, August, 2721–29. <https://doi.org/10.53555/gfr4jp39>.
- Saito, Ryo, Suguru Maruyama, Yoshihiko Kawaguchi, Hidenori Akaike, Hiroki Shimizu, Shinji Furuya, Hiromichi Kawaida, and Daisuke Ichikawa. 2020. “MiR-99a-5p as Possible Diagnostic and Prognostic Marker in Patients With Gastric Cancer.” *Journal of Surgical Research* 250 (June):193–99. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.01.004>.
- Sami Kocazeybek, Bekir, Reyhan Caliskan, Sibel Erdamar Cetin, Sevgi Ergin, Mert Kuskucu, Nuray Kepil, Harika Oyku Dinc, et al. 2015. “Patterns of EPIYA Motifs among CagA-Positive Helicobacter Pylori Strains: A Case–Control Study in a Turkish Population with Eurasian Geographical Features.” *Journal of Medical Microbiology* 64 (10): 1117–23. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000141>.
- Satoshi Ida; Masayuki Watanabe; Hideo Baba. 2015. “Chronic Infl Ammation and Gastrointestinal Cancer.” *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 1 (3): 138–43.
- Shaffer, Eldon A. 2005. “Epidemiology and Risk Factors for Gallstone Disease: Has the Paradigm Changed in the 21st Century?” *Current Gastroenterology Reports* 7 (2): 132–40. <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0051-8>.
- Shaffer, Eldon A. 2008. “Gallbladder Cancer: The Basics.” *Gastroenterology & Hepatology* 4 (10): 737–41.
- Sharma, Vishal. 2015. “*Helicobacter Pylori*: Does It Add to Risk of Coronary Artery Disease.” *World Journal of Cardiology* 7 (1): 19. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i1.19>.
- Shimoyama, Tadashi, Ryoki Takahashi, Daijiro Abe, Ichiro Mizuki, Tetsu Endo, and Shinsaku Fukuda. 2010. “Serological Analysis of *Helicobacter Hepaticus* Infection in Patients with

- Biliary and Pancreatic Diseases.” *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25 (s1). <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06224.x>.
- Shukla, H. S., and Mallika Tewari. 2012. “Discovery of *Helicobacter Pylori* in Gallbladder.” *Indian Journal of Gastroenterology* 31 (2): 55–56. <https://doi.org/10.1007/s12664-012-0178-0>.
- Silva, Cíntia Presser, Júlio Carlos Pereira-Lima, Adriana Gonçalves Oliveira, Juliana Becattini Guerra, Daniela Lemos Marques, Letícia Sarmanho, Mônica Maria Demas Álvares Cabral, and Dulciene Maria Magalhães Queiroz. 2003. “Association of the Presence of *Helicobacter* in Gallbladder Tissue with Cholelithiasis and Cholecystitis.” *Journal of Clinical Microbiology* 41 (12): 5615–18. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5615-5618.2003>.
- Solnick, Jay V., Kikuko Chang, Don R. Canfield, and Julie Parsonnet. 2003. “Natural Acquisition of *Helicobacter Pylori* Infection in Newborn Rhesus Macaques.” *Journal of Clinical Microbiology* 41 (12): 5511–16. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5511-5516.2003>.
- Solnick, Jay V., and David B. Schauer. 2001. “Emergence of Diverse *Helicobacter* Species in the Pathogenesis of Gastric and Enterohepatic Diseases.” *Clinical Microbiology Reviews* 14 (1): 59–97. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.59-97.2001>.
- Stathopoulos, Panos, Benedikta Zündt, Fritz W. Spelsberg, Lasse Kolligs, Joachim Diebold, Burkhard Göke, and Dieter Jüngst. 2006a. “Relation of Gallbladder Function and <I>Helicobacter Pylori</I> Infection to Gastric Mucosa Inflammation in Patients with Symptomatic Cholelithiasis.” *Digestion* 73 (2–3): 69–74. <https://doi.org/10.1159/000092746>.
- . 2006b. “Relation of Gallbladder Function and <I>Helicobacter Pylori</I> Infection to Gastric Mucosa Inflammation in Patients with Symptomatic Cholelithiasis.” *Digestion* 73 (2–3): 69–74. <https://doi.org/10.1159/000092746>.

- Stewart, Lygia, J. McLeod Griffiss, Gary A. Jarvis, and Lawrence W. Way. 2006. "Biliary Bacterial Factors Determine the Path of Gallstone Formation." *The American Journal of Surgery* 192 (5): 598–603. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.001>.
- Stewart, Lygia, Adair L Oesterle, Ihsan Erdan, J. MacLeod Griffiss, and Lawrence W Way. 2002. "Pathogenesis of Pigment Gallstones in Western Societies." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 6 (6): 891–904. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00035-5](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00035-5).
- Stinton, Laura M., and Eldon A. Shaffer. 2012. "Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer." *Gut and Liver* 6 (2): 172–87. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.172>.
- Stroup, Donna F. 2000. "Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology<SUBTITLE>A Proposal for Reporting</SUBTITLE>" *JAMA* 283 (15): 2008. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
- Sulo, Pavol, and Barbora Šipková. 2021. "DNA Diagnostics for Reliable and Universal Identification of *Helicobacter Pylori*." *World Journal of Gastroenterology* 27 (41): 7100–7112. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i41.7100>.
- Sumida, Yoshio, Kazuyuki Kanemasa, Shunsuke Imai, Kojiro Mori, Saiyu Tanaka, Hideto Shimokobe, Yoko Kitamura, et al. 2015. "Helicobacter Pylori Infection Might Have a Potential Role in Hepatocyte Ballooning in Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Journal of Gastroenterology* 50 (9): 996–1004. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1039-2>.
- Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71 (3): 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Sung, J. Y., J. W. Costerton, and E. A. Shaffer. 1992. "Defense System in the Biliary Tract against Bacterial Infection." *Digestive Diseases and Sciences* 37 (5): 689–96. <https://doi.org/10.1007/BF01296423>.
- Sung, Joseph J.Y., Wai K. Leung, Minnie Y.Y. Go, Ka F. To, Alfred S.L. Cheng, Enders K.W. Ng, and Francis K.L. Chan. 2000. "Cyclooxygenase-2 Expression in Helicobacter Pylori-

- Associated Premalignant and Malignant Gastric Lesions.” *The American Journal of Pathology* 157 (3): 729–35. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64586-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64586-5).
- Sze, Marc A, Yu-Wei Roy Chen, Sheena Tam, Donald Tashkin, Robert A Wise, John E Connett, SF Paul Man, and Don D Sin. 2015. “The Relationship between *Helicobacter Pylori* Seropositivity and COPD.” *Thorax* 70 (10): 923–29. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207059>.
- Takahashi, Yu, Nobutake Yamamichi, Takeshi Shimamoto, Satoshi Mochizuki, Mitsuhiro Fujishiro, Chihiro Takeuchi, Yoshiki Sakaguchi, et al. 2014. “*Helicobacter Pylori* Infection Is Positively Associated with Gallstones: A Large-Scale Cross-Sectional Study in Japan.” *Journal of Gastroenterology* 49 (5): 882–89. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0832-z>.
- Tarkhashvili, Nato, Rusudan Beriashvili, Neli Chakvetadze, Maia Moistsrapishvili, Maia Chokheli, Merab Sikharulidze, Lile Malania, et al. 2009. “*Helicobacter Pylori* Infection in Patients Undergoing Upper Endoscopy, Republic of Georgia.” *Emerging Infectious Diseases* 15 (3): 504–5. <https://doi.org/10.3201/eid1503.080850>.
- Tarkhashvili, Nato, Neli Chakvetadze, Nana Mebonia, Marina Chubinidze, Lela Bakanidze, Vladimer Shengeldidze, Merab Mirtskhulava, et al. 2012. “Traditional Risk Factors for *Helicobacter Pylori* Infection Not Found among Patients Undergoing Diagnostic Upper Endoscopy-Republic of Georgia, 2007-2008.” *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 16 (9): e697–702. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1031>.
- Tepler, Adam, Neeraj Narula, Richard M. Peek, Anish Patel, Cyrus Edelson, Jean-Frederic Colombel, and Shailja C. Shah. 2019. “Systematic Review with Meta-analysis: Association between *Helicobacter Pylori* CagA Seropositivity and Odds of Inflammatory Bowel Disease.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 50 (2): 121–31. <https://doi.org/10.1111/apt.15306>.
- Terjung, Birgit, and Ulrich Spengler. 2009. “Atypical P-ANCA in PSC and AIH: A Hint Toward a ‘Leaky Gut’?” *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 36 (1): 40–51. <https://doi.org/10.1007/s12016-008-8088-8>.

- Tewari, Mallika. 2006. "Contribution of Silent Gallstones in Gallbladder Cancer." *Journal of Surgical Oncology* 93 (8): 629–32. <https://doi.org/10.1002/jso.20529>.
- Tian, Yuan, Wei Gui, Imhoi Koo, Philip B. Smith, Erik L. Allman, Robert G. Nichols, Bipin Rimal, Jingwei Cai, Qing Liu, and Andrew D. Patterson. 2020. "The Microbiome Modulating Activity of Bile Acids." *Gut Microbes* 11 (4): 979–96. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1732268>.
- Trivett-Moore, N L, W D Rawlinson, M Yuen, and G L Gilbert. 1997. "Helicobacter Westmeadii Sp. Nov., a New Species Isolated from Blood Cultures of Two AIDS Patients." *Journal of Clinical Microbiology* 35 (5): 1144–50. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.5.1144-1150.1997>.
- Tsuchiya, Yasuo, Kumudesh Mishra, Vinay K Kapoor, Ruchira Vishwakarma, Anu Behari, Toshikazu Ikoma, Takao Asai, Kazuo Endoh, and Kazutoshi Nakamura. 2018. "Plasma Helicobacter Pylori Antibody Titers and Helicobacter Pylori Infection Positivity Rates in Patients with Gallbladder Cancer or Cholelithiasis: A Hospital-Based Case-Control Study." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 19 (7): 1911–15. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.7.1911>.
- Tu, Quoc V, Arinze S Okoli, Zsuzsanna Kovach, and George L Mendz. 2009. "Hepatocellular Carcinoma: Prevalence and Molecular Pathogenesis of *Helicobacter* Spp." *Future Microbiology* 4 (10): 1283–1301. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.90>.
- Uemura, Naomi, Shiro Okamoto, Soichiro Yamamoto, Nobutoshi Matsumura, Shuji Yamaguchi, Michio Yamakido, Kiyomi Taniyama, Naomi Sasaki, and Ronald J. Schlemper. 2001. "*Helicobacter Pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer." *New England Journal of Medicine* 345 (11): 784–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999>.
- Ueta, Eijiro, Koichiro Tsutsumi, Hironari Kato, Hiroshi Matsushita, Hidenori Shiraha, Masakuni Fujii, Kazuyuki Matsumoto, Shigeru Horiguchi, and Hiroyuki Okada. 2021. "Extracellular Vesicle-Shuttled MiRNAs as a Diagnostic and Prognostic Biomarker and Their Potential Roles in Gallbladder Cancer Patients." *Scientific Reports* 11 (1): 12298. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91804-0>.

- Vahabi, Mahrou, Giovanni Blandino, and Silvia Di Agostino. 2021. "MicroRNAs in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Possible Challenge as Biomarkers, Determinants for the Choice of Therapy and Targets for Personalized Molecular Therapies." *Translational Cancer Research* 10 (6): 3090–3110. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2530>.
- Verhoef, Cornelis, Raymond GJ Pot, Rob A de Man, Pieter E Zondervan, Ernst J Kuipers, Jan NM IJzermans, and Johannes G Kusters. 2003a. "Detection of Identical Helicobacter DNA in the Stomach and in the Non-Cirrhotic Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 15 (11): 1171–74. <https://doi.org/10.1097/00042737-200311000-00004>.
- Verhoef, C., Pot, R.G., de Man, R.A., Zondervan, P.E., Kuipers, E.J., IJzermans, J.N. and Kusters, J.G., 2003b. "Detection of Identical Helicobacter DNA in the Stomach and in the Non-Cirrhotic Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 15 (11): 1171–74. <https://doi.org/10.1097/00042737-200311000-00004>.
- Wahlström, Annika, Sama I. Sayin, Hanns-Ulrich Marschall, and Fredrik Bäckhed. 2016. "Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism." *Cell Metabolism* 24 (1): 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>.
- Waluga, Marek, Michał Kukla, Michał Żorniak, Agata Bacik, and Rafał Kotulski. 2015. "From the Stomach to Other Organs: Helicobacter Pylori and the Liver." *World Journal of Hepatology* 7 (18): 2136–46. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i18.2136>.
- Wan, Zhengce, Liu Hu, Mei Hu, Xiaomei Lei, Yuancheng Huang, and Yongman Lv. 2018. "Helicobacter Pylori Infection and Prevalence of High Blood Pressure among Chinese Adults." *Journal of Human Hypertension* 32 (2): 158–64. <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0028-8>.
- Wang, Jing, Jia Li, Liping Chen, Zhenyu Fan, and Jilin Cheng. 2020. "MicroRNA-499 Suppresses the Growth of Hepatocellular Carcinoma by Downregulating Astrocyte Elevated Gene-1." *Technology in Cancer Research & Treatment* 19 (January). <https://doi.org/10.1177/1533033820920253>.

- Wang, Juan, Ruo-Chan Chen, Yi-Xiang Zheng, Shu-Shan Zhao, Ning Li, Rong-Rong Zhou, Yan Huang, Ze-Bing Huang, and Xue-Gong Fan. 2016. "Helicobacter Pylori Infection May Increase the Risk of Progression of Chronic Hepatitis B Disease among the Chinese Population: A Meta-Analysis." *International Journal of Infectious Diseases* 50 (September):30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.014>.
- Wang, Liang, Junyin Chen, Wenxi Jiang, Li Cen, Jiaqi Pan, Chaohui Yu, Youming Li, Weixing Chen, Chunxiao Chen, and Zhe Shen. 2021a. "The Relationship between Helicobacter Pylori Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021 (January):1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/8886085>.
- Wang, L., Chen, J., Jiang, W., Cen, L., Pan, J., Yu, C., Li, Y., Chen, W., Chen, C. and Shen, Z.,. 2021b. "The Relationship between Helicobacter Pylori Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021 (January):1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/8886085>.
- Wang Q, Zhang Q-Y, Liu J. 2007. "The Analysis of Serum Lipids of 13336 Adults in Beijing. ." *Chin J Lab Med* 30:524–28.
- Wang, Qiang, Chaoran Yu, and Yi Sun. 2013. "The Association Between Asthma and *Helicobacter Pylori*: A Meta-Analysis." *Helicobacter* 18 (1): 41–53. <https://doi.org/10.1111/hel.12012>.
- Wang, Yao-Kuang. 2015. "Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection: Current Options and Developments." *World Journal of Gastroenterology* 21 (40): 11221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11221>.
- Wang, Yining, Miao Qi, Cheng Qin, and Junbo Hong. 2018. "Role of the Biliary Microbiome in Gallstone Disease." *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 12 (12): 1193–1205. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1533812>.
- Wang, Zhong Wei, Yan Li, Li Yong Huang, Qing Kai Guan, Da Wei Xu, Wen Ke Zhou, and Xin Zhong Zhang. 2012. "Helicobacter Pylori Infection Contributes to High Risk of

- Ischemic Stroke: Evidence from a Meta-Analysis.” *Journal of Neurology* 259 (12): 2527–37. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6558-7>.
- Wank, Stephen A. 1998. “I. CCK Receptors: An Exemplary Family.” *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 274 (4): G607–13. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.4.G607>.
- WECK, M. N., C. STEGMAIER, D. ROTHENBACHER, and H. BRENNER. 2007. “Epidemiology of Chronic Atrophic Gastritis: Population-based Study among 9444 Older Adults from Germany.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26 (6): 879–87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03430.x>.
- Weck, Melanie Nicole, and Hermann Brenner. 2006. “Prevalence of Chronic Atrophic Gastritis in Different Parts of the World.” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 15 (6): 1083–94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0931>.
- Williams, R C, R Showalter, and F Kern. 1975. “In Vivo Effect of Bile Salts and Cholestyramine on Intestinal Anaerobic Bacteria.” *Gastroenterology* 69 (2): 483–91.
- Woods, C. M., G. M. Mawe, J. Toouli, and G. T. P. Saccone. 2005. “The Sphincter of Oddi: Understanding Its Control and Function.” *Neurogastroenterology & Motility* 17 (s1): 31–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00658.x>.
- Wu, Meng-Che, Kevin Sheng-Kai Ma, Huang-Hsi Chen, Jing-Yang Huang, and James Cheng-Chung Wei. 2020. “Relationship between Helicobacter Pylori Infection and Psoriasis: A Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study.” *Medicine* 99 (24): e20632. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020632>.
- Wyatt, A P. 1967. “The Relationship of the Sphincter of Oddi to the Stomach, Duodenum and Gall-Bladder.” *The Journal of Physiology* 193 (2): 225–43. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1967.sp008354>.
- Xia, Wei, Xin Zhang, Jiajia Wang, Caihong Sun, and Lijie Wu. 2012. “Survey of Anaemia and Helicobacter Pylori Infection in Adolescent Girls in Suihua, China and Enhancement of Iron Intervention Effects by H. Pylori Eradication.” *The British Journal of Nutrition* 108 (2): 357–62. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005666>.

- Xu, Mei-Yan, Bing Cao, Yan Chen, Natalie Musial, Shuai Wang, Jian Yin, Lan Liu, and Qing-Bin Lu. 2018. "Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Tumor Markers: An Observational Retrospective Study." *BMJ Open* 8 (8): e022374. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022374>.
- Xu, Mei-Yan, Lan Liu, Bao-Shi Yuan, Jian Yin, and Qing-Bin Lu. 2017. "Association of Obesity with *Helicobacter Pylori* Infection: A Retrospective Study." *World Journal of Gastroenterology* 23 (15): 2750. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2750>.
- Xu, Mei-Yan, Jia-Hui Ma, Bao-Shi Yuan, Jian Yin, Lan Liu, and Qing-Bin Lu. 2018. "Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Gallbladder Diseases: A Retrospective Study." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 33 (6): 1207–12. <https://doi.org/10.1111/jgh.14054>.
- Xu, Xinlan, Weide Li, Lan Qin, Wenjiao Yang, Guowei Yu, and Qishan Wei. 2019. "Relationship between *Helicobacter Pylori* Infection and Obesity in Chinese Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis." *PloS One* 14 (9): e0221076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221076>.
- Xue, Xin-Ying, Yu-Xia Liu, Chen Wang, Xin-Jin Gu, Zhi-Qiang Xue, Xue-Lei Zang, Xi-Dong Ma, et al. 2020. "Identification of Exosomal MiRNAs as Diagnostic Biomarkers for Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5 (1): 77. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0162-6>.
- Yakoob, J., M. R. Khan, Z. Abbas, W. Jafri, R. Azmi, Z. Ahmad, S. Naeem, and L. Lubbad. 2011a. "*Helicobacter Pylori*: Association with Gall Bladder Disorders in Pakistan." *British Journal of Biomedical Science* 68 (2): 59–64. <https://doi.org/10.1080/09674845.2011.11730324>.
- Yakoob J, Khan MR, Abbas Z, Jafri W, Azmi R, Ahmad Z, Naeem S, Lubbad L.. 2011b. "*Helicobacter Pylori*: Association with Gall Bladder Disorders in Pakistan." *British Journal of Biomedical Science* 68 (2): 59–64. <https://doi.org/10.1080/09674845.2011.11730324>.

- Yamaoka, Yoshio. 2018. "How to Eliminate Gastric Cancer-Related Death Worldwide?" *Nature Reviews Clinical Oncology* 15 (7): 407–8. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0029-8>.
- Yan, Lingjun, Ying Chen, Fa Chen, Tao Tao, Zhijian Hu, Junzhuo Wang, Jianwang You, Benjamin C.Y. Wong, Jianshun Chen, and Weimin Ye. 2022. "Effect of Helicobacter Pylori Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-Up." *Gastroenterology* 163 (1): 154-162.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.039>.
- Yang, Xingzhe. 2018. "Relationship between Helicobacter Pylori and Rosacea: Review and Discussion." *BMC Infectious Diseases* 18 (1): 318. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3232-4>.
- Young, Vincent B., Kimberly A. Knox, and David B. Schauer. 2000. "Cytolethal Distending Toxin Sequence and Activity in the Enterohepatic Pathogen *Helicobacter Hepaticus*." *Infection and Immunity* 68 (1): 184–91. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.1.184-191.2000>.
- Yu, Lo-Yip, Kuang-Chun Hu, Chun-Jen Liu, Chung-Lieh Hung, Ming-Jong Bair, Ming-Jen Chen, Horng-Yuan Wang, Ming-Shiang Wu, Shou-Chuan Shih, and Chuan-Chuan Liu. 2019. "Helicobacter Pylori Infection Combined with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Increase the Risk of Atherosclerosis." *Medicine* 98 (9): e14672. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014672>.
- Yu, Mingyang, Rongguang Zhang, Peng Ni, Shuaiyin Chen, and Guangcai Duan. 2019. "Helicobacter Pylori Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicina* 55 (10): 645. <https://doi.org/10.3390/medicina55100645>.
- Zhang, Enjiao, Zhongfei Xu, Weiyi Duan, Shaohui Huang, and Li Lu. 2017. "Association between Polymorphisms in Pre-MiRNA Genes and Risk of Oral Squamous Cell Cancer in a Chinese Population." *PLOS ONE* 12 (6): e0176044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176044>.

- Zhang, Fen-Ming. 2015. “*Helicobacter Pylori* Infection Is Associated with Gallstones: Epidemiological Survey in China.” *World Journal of Gastroenterology* 21 (29): 8912. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8912>.
- Zhang, Jianzhong, Qian Li, Xi Lin, Zhongbiao Wu, Lihuan He, Weijun Wang, and Qizhi Cao. 2013. “Immuno-Histochemistry Analysis of *Helicobacter Pylori* Antigen in Renal Biopsy Specimens from Patients with Glomerulonephritis.” *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 24 (4): 751. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.113871>.
- Zhang, Jinshun, Ying Zhang, Yahong Chen, Weiling Chen, Hongfang Xu, and Wei Sun. 2020. “*Helicobacter Pylori* Is Not a Contributing Factor in Gallbladder Polyps or Gallstones: A Case-Control Matching Study of Chinese Individuals.” *Journal of International Medical Research* 48 (10). <https://doi.org/10.1177/0300060520959220>.
- Zhang, Linfang, Zhiheng Chen, Xiujuan Xia, Jingshu Chi, Huan Li, Xiaoming Liu, Rong Li, et al. 2019. “*Helicobacter Pylori* Infection Selectively Increases the Risk for Carotid Atherosclerosis in Young Males.” *Atherosclerosis* 291 (December):71–77. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.005>.
- Zhang, YiAn, Zheng Wei, Jing Li, and Peng Liu. 2015a. “Molecular Pathogenesis of Lymphomas of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue—from (Auto)Antigen Driven Selection to the Activation of NF-KB Signaling.” *Science China Life Sciences* 58 (12): 1246–55. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4977-2>.
- Farinha, P., & Gascoyne, R. D.. 2015b. “Molecular Pathogenesis of Lymphomas of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue—from (Auto)Antigen Driven Selection to the Activation of NF-KB Signaling.” *Science China Life Sciences* 58 (12): 1246–55. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4977-2>.
- Zhong, Rui, Qingling Chen, Xinyue Zhang, Mengmeng Li, and Weihong Lin. 2022. “*Helicobacter Pylori* Infection Is Associated with a Poor Response to Levodopa in Patients with Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Neurology* 269 (2): 703–11. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10473-1>.

- Zhou, Di, Wen-bin Guan, Jian-dong Wang, Yong Zhang, Wei Gong, and Zhi-wei Quan. 2013. "A Comparative Study of Clinicopathological Features between Chronic Cholecystitis Patients with and without *Helicobacter Pylori* Infection in Gallbladder Mucosa." *PLoS ONE* 8 (7): e70265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070265>.
- Zhou, Xiaoying, Junbei Wu, and Guoxin Zhang. 2013. "Association between *Helicobacter Pylori* and Asthma." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 25 (4): 460–68. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835c280a>.
- Zhu, Ting-Ting, Li Wang, Hong-Lian Wang, Yu He, Xin Ma, and Jun-Ming Fan. 2016. "*Helicobacter Pylori* Participates in the Pathogenesis of IgA Nephropathy." *Renal Failure* 38 (9): 1398–1404. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1216713>.
- Zuin, Marco, Gianluca Rigatelli, Giuseppe Del Favero, Claudio Picariello, Tamara Meggiato, Luca Conte, Giuseppe Faggian, Giovanni Zuliani, and Loris Roncon. 2016. "Coronary Artery Disease and *Helicobacter Pylori* Infection: Should We Consider Eradication Therapy as Cardiovascular Prevention Strategy?" *International Journal of Cardiology* 223 (November):711–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.320>.
- Zullo, Angelo, Cesare Hassan, Lorenzo Ridola, Alessandro Repici, Raffaele Manta, and Alessandro Andriani. 2014. "Gastric MALT Lymphoma: Old and New Insights." *Annals of Gastroenterology* 27 (1): 27–33.

დანართი

პაციენტის წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა სამედიცინო კვლევაში
მონაწილეობაზე

აკადემიკოს ო. ლუდუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი

თბილისი, ლუბლიანას ქ. 66/ ნ. ბოხუას ქ. 12

საიდენტიფიკაციო კოდი 202193544

Email: info@gudushauri.ge

მე (სახელი გვარი) _____ მივიღე ინფორმაცია და
უფლებას ვაძლევ სამედიცინო პერსონალს, რომ სადოქტორო კვლევისთვის
გამოკვლეული იქნას ოპერაციის დროს ამოკვეთილი ჩემი ნაღვლის ბუშტი, ნაღველი
და 5 მლ სისხლი.

სადოქტორო პროგრამა: „კლინიკური და ტრანსლაციურ მედიცინა“;

კვლევითი თემა: Helicobacteria Pylori და ბილიარული პათოლოგიები;

განმემარტა რომ, აღნიშნული კვლევა განხორციელდება ისეთი ფორმით,
რომელიც გამორიცხავს ჩემს იდენტიფიცირებას.

პაციენტის ხელმოწერა _____

ექიმის სახელი, გვარი, ხელმოწერა _____

თარიღი _____

გამოქვეყნებული ნაშრომები

1. ლაშა გულბანი, სოფიო კანდელაკი, გიორგი ხეროდინაშვილი, ვახტანგ გოდერძიშვილი, დიმიტრი კორძაია. ჰელიკობაქტერიების როლი ბილიარული პათოლოგიების განვითარებაში (კვლევების არეალის მონიშვნა ჰიპოთეზის შემოწმებისათვის). საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე - ბიომედიცინის სერია, 2022, ტ. 48, No 4-6, გვ. 157-168.

1. **Gulbani L.** Jariwala D. Goderdzishvili V. Kherodinashvili G.1 Kordzaia D. Moynihan's Hump: A Rare Anatomical Variation of the Right Hepatic Artery Encountered During Laparoscopic Cholecystectomy. Translational and clinical medicine - Georgian medical journal. Vol 8, No 1 (2023) pp. 87-89;

2. Gvidiani S, **Gulbani L**, Svanadze L, Tsomaia K, Bebiashvili I, Kordzaia D. Ductular Reaction in Total and Partial Biliary Obstruction in Experimental Settings. Gene Expression (10522166). 2023 Apr 1;22(2).

3. **Lasha Gulbani**, Lika Svanadze, Irma Jikia, Zanda Bedinashvili, Nana Goishvili, Tamar Turmanidze, Ketii Tsomaia, Vakhtang Goderdzishvili, Dimitri Kordzaia. Helicobacter Pylori and Gallbladder Pathologies: Is There a Cause-and-Effect Relationship? GEORGIAN MEDICAL NEWS, No 5 (350) 2024 pp. 120-126

მოხსენებები

კვლევის შედეგები მოხსენებულ იქნა საერთაშორისო კონფერენციაზე ერევანში, 2024 წლის 8-9 აგვისტოს (International Conference on Surgery, Anesthesiology and Trauma - ICSAT – 24)