ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

УДК: 616-01/09:06-091.-616.411-0.03.972

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ HELICOBACTER PYLORI (огляд літератури)

Козлова Ю.В., Говтва Д.Ю.

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Відомо, що *Helicobacter pylori* є ключовим фактором в етіології різних шлунково-кишкових захворювань, починаючи від хронічного гастриту без клінічних симптомів і закінчуючи пептичною виразкою, аутоімунним гастритом, аденокарциномою та MALT-лімфомою шлунку. Проте сучасні дослідження вказують на те, що *Helicobacter pylori* може бути пов'язаний з численними позашлунковими захворюваннями, які призводять до хронічного локального або системного запалення та ініціації аутоімунних реакцій, в тому числі й до гематологічних. В статті наведено роль CagA *Helicobacter pylori* в патогенезі залізодефіцитної анемії, імунної тромбоцитопенічної пурпури і MALT-лімфоми. Встановлено, що наявність саме протеїну CagA в штамі *Helicobacter pylori* є ключовим для розвитку запалення і пухлинної трансформації. Розкриття цих механізмів необхідні для більш точного розуміння деяких патологічних процесів, що викликає ця бактерія, як в шлунку, так і поза ним. Це допоможе покращити діагностику, спрямувати лікування і передбачити клінічний прогноз.

Ключові слова: *виразка шлунку, залізодефіцитна анемія, імунна тромбоцитопенічна пурпура, MALT-лімфома*.

Цитуйте українською: Козлова ЮВ, Говтва ДЮ. Гематологічні прояви Helicobacter Pylori (огляд літератури). Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(1):16-24. https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.1.kog

Cite in English: Kozlova YuV, Govtva DYu. Hematological manifestations of Helicobacter Pylori (literature review). Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(1):16-24. https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.1.kog [in Ukrainian].

Актуальність теми

Helicobacter pylori (H. pylori) є широко розповсюдженим мікроорганізмом, яким інфіковано від 50 до 80 % населення в усьому світі. Відомо, що інфікування *H. pylori* є ключовим фактором в етіології різних шлунково-кишкових захворювань, починаючи від хронічного гастриту без клінічних симптомів кінчуючи пептичною виразкою, аутоімунним гастритом, аденокарциномою та MALT-лімфомою шлунку [1]. Крім патогенного впливу на захворювання шлунку, все більше доказів вказують на те, що *H. pylori* може бути пов'язана з численними позашлунковими захворюван-

Відповідальний автор: Козлова Ю.В.
Україна, 49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9, ДДМУ, каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології;
e-mail: kozlova_yuv@ukr.net

Corresponding author: Kozlova Yu.V.
Ukraine, 49044, Dnipro, Vernadsky str., 9, DSMU; Dep. of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology;
e-mail: kozlova_yuv@ukr.net

© Козлова Ю.В., Говтва Д.Ю., 2023 CC BY-NC-SA © Kozlova Yu.V., Govtva D.Yu., 2023

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

нями, які призводять до хронічного локального або системного запалення та ініціації аутоімунних реакцій [2–4]. Враховуючи поширення *H. pylori* і здатність цього мікроорганізму до ураження різних органів і систем важливою залишається діагностика цих захворювань з використанням загальних лабораторних аналізів, зокрема аналізу крові. Тому, в огляді літератури представлені основні гематологічні захворювання, що пов'язані з інфекцією *H. pylori*, зокрема: залізодефіцитна анемія, імунна тромбоцитопенічна пурпура та MALT-лімфома шлунку. Також, є необхідним детальніше зосередити увагу на білку CagA (цитотоксин-асоційований ген А) і його ролі в розвитку гематологічних змін. Адже відомо, що завдяки саме CagA *H. pylori* до розвитку широко спектру патологічних процесів від запалення до пухлинної трансформації як клітин шлунку, так і інших органів [5].

Залізодефіцитна анемія

Численні клінічні спостереження вказують на те, що у більшості інфікованих *H. pylori* людей спостерігається залізодефіцитна анемія [5]. Дослідження показали зв'язок між онкопротеїном CagA та гомеостазом заліза [6]. Деякі дослідники виявили, що білок CagA *H. pylori* в інфікованих клітинах шлунку господаря суттєво змінює метаболізм заліза, і це опосередковується ендоцитозом трансферину та збільшенням поглинання заліза [7; 8]. Хоча бактерії на апікальній поверхні не мають прямого доступу до інтерстиціального трансферину, однак *H. pylori* здатний утилізувати залізо з голотрансферину [9], що є формою, яку еукаріотичні клітини переважно зв'язують і поглинають завдяки вищій спорідненості з рецептором трансферину [10]. Є припущення, що мікроколонії *H. pylori* можуть використовували голотрансферин без руйнування епітелію, але для цього необхідно, щоб поляризоване поглинання та рециркуляція трансферину були порушені [10]. Роботи сучасних дослідників демонструють, що *H. Pylori* мала здатність порушувати гомеостаз заліза в клітині-хазяїні, що призводило до змін в інтерналізації трансферину та його транспортуванні по всій клітині від базолатеральної поверхні до апікальної поверхні, яке залежало від присутності CagA [11]. Є припущення, що CagA може опосередковувати свій вплив на клітини господаря через щонайменше два функціональні домени: один, який взаємодіє з білками, що містять домен SHP-2, і інший, який взаємодіє з компонентами комплексу апікального з'єднання. Інші дослідники помітили, що одним із ефектів транслокації CagA в клітини-господаря є зміна полярності клітини-хазяїна, що призводить до апікального вивільнення трансферину. Було виявлено, що CagA, введений у клітини-господаря за допомогою *H. pylori*, росте у вигляді мікроколоній на поверхні апікальної клітини, збільшує інтерналізацію трансферину [12]. Для цього потрібна передача сигналу через мотиви EPIYA на С-кінці білка, які є необхідними для активації RTK-подібної передачі сигналу [13; 14]. В цих дослідженнях науковці припустили, що *H. pylori*, колонізуючи апікальну поверхню клітини, викликає неправильне сортування підгрупи комплексу трансферин/рецептор трансферину апікально, що, відповідно до цього, значно посилює трансцитоз трансферину з базального в апікальний відділ і його вивільнення в апікальне середовище [15].

Імунна тромбоцитопенічна пурпура

Одним із гематологічних проявів *H. pylori* є зниження кількості тромбоцитів - Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) [16]. Існує кілька гіпотез щодо механізму, за допомогою якого *H.*

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

pylori індукує розвиток ІТП. Одна із гіпотез має припущення, що CagA викликає системну імунну відповідь господаря через механізми молекулярної мімікрії. Мішель та ін. виконали визначення профілю антитіл з тромбоцитами у трьох хворих на ІТП, інфікованих *H. pylori*, і не виявили специфічних антитіл до *H. pylori*. Однак вони виявили аутоантитіла до поверхневих глікопротеїнів тромбоцитів (IIb/IIIa або Ib), які не реагували безпосередньо з молекулами *H. pylori*, такими як CagA, VacA, UreB, HspA, FsB, FlaA та UreA [17]. Відтоді багато додаткових досліджень показали, що молекулярна мімікрія між молекулами *H. Pylori*, що походять від CagA і VacA, а також поверхневі глікопротеїни тромбоцитів (IIb/IIIa або Ib) відповідають за індукцію ІТП [16; 18]. Оскільки білок CagA фосфорилюється тирозином у місці EPIYA та ініціює сильну імунну відповідь господаря шляхом індукції IL-8 і опосередкованої NF-kB імунозапальної відповіді [19], то після активації імунної системи господаря вона починає виробляти анти-CagA антитіла (IgG) із сильною спорідненістю до поверхневих глікопротеїнів тромбоцитів (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX та GP Ia/IIa) через механізм перехресного реактивності, руйнування та очищення тромбоцитів ретикулоендотеліальною системою [20]. У пацієнтів з ІТП, інфікованих CagA-позитивними, але не CagA-негативними штамами *H. pylori,* було виявлено більшу кількість В-лімфоцитів, що виробляють анти-CagA-антитіла, які перехресно реагують зі специфічними для тромбоцитів пептидами, що корелювало з підвищеним рівнем таких антитіл у сироватці пацієнтів [21; 22].

MALT-лімфома

Епідеміологічні дослідження показали, що CagA-позитивна *H. pylori* присутня у слизовій оболонці шлунку більшості пацієнтів із шлунковими лімфомами MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) [23; 24]. Хоча точний механізм антигену CagA на початку процесу онкогенезу MALT-лімфоми неясний, існує дві гіпотези. Згідно з першою гіпотезою, транслокований CagA фосфорилюється кіназами сімейства Src і Abl, які, в свою чергу, фосфорилюють внутрішньоклітинні еукаріотичні білки, зокрема SHP2, MDM2, p53, NF-κB, Erk, Akt; цей процес індукує «фенотип колібрі» і в кінцевому підсумку призводить до онкогенезу [25; 26]. Дослідження продемонстрували основну роль CagA у розвитку шлункових і гематологічних новоутворень [27]. Після перенесення до В-клітинних лімфоцитів CagA, через секреторну систему 4 типу (T4SS), утворюється фосфорильований комплекс CagA-SHP2 шляхом впливу на ендоплазматичні ретикулумкінази 1 і 2 (ERK1, ERK2), p38MAPK, BCL2 та NF-κB, а також через пригнічення накопичення p53 або інгібування сигнального шляху JAK-STAT, що в кінцевому підсумку сприяє лімфогенезу та імморталізації В-клітинних лімфоцитів [28]. Кореляція між експресією CagA і експресією SHP-2, ERK, MAPK, Bcl-2 і Bcl-XLT також була підтверджена в іншому дослідженні [29]. Сатоші Імаі та ін. [30] описали, що SHP-2 тирозинфосфатаза відіграє важливу роль у розвитку лімфоїдних і гемопоетичних стовбурових клітин-попередників. Інші дослідники надали докази того, що CagA протидіє апоптозу В-клітин, індукованому гідроксисечовиною, шляхом інгібування накопичення P53 [31]. Це може сприяти накопиченню генетичних мутацій в аномальних В-клітинах, дозволяючи уникати апотозу.

Згідно з другою гіпотезою, CagA є імуногенним білком, що запускає вироблення високих рівнів IL-8 після транслокації в епітеліальні клітини [32]. Цей

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

цитокін є одним з основних прозапальних цитокінів, що, в свою чергу, здатен індукувати інфільтрацію нейтрофілів в інфікованих тканинах, а надмірна запальна реакція призводить до вироблення вільних радикалів і пошкодження ДНК. Дослідження по цій темі показали, що алель – 251T у промоторі ІЛ-8 є потенційним фактором ризику раку шлунка [33; 34].

Обговорення

Раніше *H. pylori* інфекція здебільшого вважалася фактором ризику шлункових розладів. Проте все більше доказів вказує на те, що інфекція *H. pylori* є більш складною та має тенденцію бути пов'язаною майже з усіма системами організму людини. Можливо, це досягається завдяки вивільненню CagA з епітеліальних клітин шлунку господаря, як компоненту екзосом, які потрапляють у системний кровотік і таким чином доставляють CagA до віддалених органів і/або тканин через кров [36]. Потрапляючи в еукаріотичну клітину, CagA локалізується на плазматичній мембрані, де він може бути фосфорильований або кіназою Abl, або кіназами родини Src. Ці кінази фосфорилюють залишки тирозину, що знайдені в повторі п'яти амінокислот, Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA), в межах карбоксильного кінця CagA [20]. Також, CagA може діяти безпосередньо в нефосфорильованому стані, впливаючи на щільне з'єднання клітин, клітинну проліферацію та диференціацію, клітинну полярність та індукцію запальної відповіді [37–39]. При розвитку MALT лімфоми, CagA, здається, здатен діяти, як незалежним від фосфорилювання способом, так і в фосфорильованому стані. Цей білок здатен пригнічувати апоптоз В-клітин через інгібування накопичення p53 та пригнічення передачі сигналу JAK-STAT або навпаки подовжувати виживаність В-клітин шляхом підвищення фосфорильованого ERK1/2 та p38MAPK [40]. Найбільш вражаючою морфологічною зміною клітин хазяїна, спричиненою *H. pylori*, є індукція «фенотипу колібрі», яка виникає як прямий результат утворення комплексу фосфорильованого CagA з SHP-2 і подальшої посиленої активації ERK1/2 [41]. Зазвичай SHP-2 активується шляхом взаємодії з фосфорильованим білком Gab, але, є дані, що CagA здатний імітувати цю функцію еукаріотичного білка Gab. Утворення цього комплексу, а також подальша дерегуляція SHP-2 як засобу CagA-опосередкованого впливу на рак шлунка є актуальним, оскільки мутації в гені, що кодує SHP-2, були ідентифіковані в багатьох формах раку [42]. Локалізація сигнальних молекул, таких як SHP-2 і Src, на CagA в безпосередній близькості від щільного з'єднання може також змінювати функцію комплексу апікального з'єднання, що, можливо, має місце при залізодефіцитній анемії [9]. Характерною ознакою інфекції H. pylori є хронічне запалення, яке може відбуватись через активацію NF-κB і постійну індукцію IL-8, що здатна ініціювати сильну імунну відповідь господаря та впливати на розвиток аутоімунних станів, зокрема при ІТП [22] Таким чином, ми бачимо, що в залежності від шляху активації білка та чинників імунної системи господаря можливі різні патологічні ефекти на системи організму. Наведені дані не повною мірою допомогли підтвердити існуючі гіпотези, тому необхідні подальші дослідження з даної теми.

Висновок

Аналіз результатів сучасних досліджень відкриває багато ланок патогенезу гематологічних змін при інфікуванні CagA штамів H. pylori. Встановлено, що наявність саме протеїну CagA в штамі *H. pylori* є ключовим для розвитку запалення і пухлинної трансформації. Розкриття цих механізмів необхідні

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

для більш точного розуміння деяких патологічних процесів, що викликає ця бактерія, як в шлунку, так і поза ним. Це допоможе покращити діагностику, спрямувати лікування і передбачити клінічний прогноз.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. FitzGerald R, Smith SM. An Overview of Helicobacter pylori Infection. Methods in Molecular Biology. 2021;2283:1-14. DOI: 10.1007/978-1-0716-1302-31. PMID: 33765303.

2. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, Dai XC, Liu ZJ, Zeng YX, et al. Helicobacter Pylori and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. Frontiers in Immunology. 2022;13: 833424. DOI: 10.3389/fimmu.2022.833424. PMID: 35222423.

3. Marginean CD, Marginean CO, Melit LE. Helicobacter pylori-Related Extraintestinal Manifestations-Myth or Reality. Children (Basel). 2022;9(9):1352. DOI: 10.3390/children9091352. PMID: 36138661.

4. He J, Liu Y, Ouyang Q, Li R, Li J, Chen W, et al. Helicobacter Pylori and Unignorable Extragastric Diseases: Mechanism and Implications. Frontiers in Microbiology. 2022;13: 972777. DOI: 10.3389/fmicb.2022.972777. PMID: 35992650.

5. Tohidpour A. Cytotoxin-associated Gene A-mediated Pathogenesis of Helicobacter Pylori. Microbial Pathogenesis. 2016;93:44-55. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.01.005. PMID: 26796299.

6. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. Annual Revew of Pathology. 2021;16:123-44. DOI: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949. PMID: 33197219.

7. Kolinjivadi AM, Sankar H, Choudhary R, Tay LS, Tan TZ, Murata-Kamiya N, et al. The Helicobacter Pylori Cytotoxin-associated Gene A Oncoprotein Induces Deoxyribonucleic Acid Double Strand Breaks through Fanconi Anemia Pathway Downregulation and Replication Fork Collapse. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(3):1661. DOI: 10.3390/ ijms23031661. PMID: 35163588.

8. Flores SE, Aitchison A, Day AS, Keenan JI. Helicobacter Pylori Infection Perturbs Iron Homeostasis in Gastric Epithelial Cells. PLoS One. 2017;12(9):e0184026. DOI: 10.1371/ journal.pone.0184026. PMID: 28873091.

9. Mulayamkuzhiyil Saju J, Mandal N, Kham NI, Shahid R, Naik SS, Ramphall S, et al. Is Helicobacter Pylori a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(9):e29112. DOI: 10.7759/cureus.29112. PMID: 36133500.

10. Senkovich O, Ceaser S, McGee DJ, Testerman TL. Unique Host Iron Utilization Mechanisms of Helicobacter Pylori Revealed with Iron-deficient Chemically Defined Media. Infection and Immunity. 2010;78(5):1841-9. DOI: 10.1128/IAI.01258-09. PMID: 20176792.

11. Gammella E, Lomoriello IS, Conte A, Freddi S, Alberghini A, Poli M, et al. Unconventional Endocytosis and Trafficking of Transferrin Receptor Induced by Iron. Molecular Biology of the Cell. 2021;32(2):98-108. DOI: 10.1091/mbc.E20-02-0129. PMID: 33236955.

12. Stair MI, Winn CB, Burns MA, Holcombe H, Artim SC, Ge Z, et al. Effects of Chronic Helicobacter Pylori Strain PMSS1 Infection on Whole Brain and Gastric Iron Homeostasis in Male Insulin–gastrin Mice. Microbes and Infection. 2023;25(3):105045. DOI: 10.1016/j.micinf.2022.105045. PMID: 36162750.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

13. Hamedi AD, Naserpour FT, Rahmani B, Hajmanoochehri F, Emami RAN, Jahanbin B, et al. The Role of Transferrin Receptor in the Helicobacter Pylori Pathogenesis; L-ferritin as a Novel Marker for Intestinal Metaplasia. Microbial Pathogenesis. 2019;126:157-64. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.10.039. PMID: 30391537.

14. Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. Helicobacter Pylori-induced Deoxyribonucleic Acid Double-stranded Break in the Development of Gastric Cancer. Cancer Science. 2022;113(6):1909-18. DOI: 10.1111/cas.15357. PMID: 35359025.

15. Freire de Melo F, Marques HS, Rocha Pinheiro SL, Lemos FFB, Silva Luz M, Nayara Teixeira K, et al. Influence of Helicobacter Pylori Oncoprotein Cytotoxin-associated Gene A in Gastric Cancer: A Critical-reflective Analysis. World Journal of Clinical Oncology. 2022;13(11):866-79. DOI: 10.5306/wjco.v13.i11.866. PMID: 36483973.

16. Rossatti P, Redpath GMI, Ziegler L, Samson GPB, Clamagirand CD, Legler DF, Rossy J. Rapid Increase in Transferrin Receptor Recycling Promotes Adhesion During T Cell Activation. BMC Biology. 2022;20(1):189. DOI: 10.1186/s12915-022-01386-0. PMID: 36002835.

17. Takeuchi H, Okamoto A. Helicobacter Pylori Infection and Chronic Immune Thrombocytopenia. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(16):4822. DOI: 10.3390/jcm11164822. PMID: 36013059.

18. Ramachandran L, Baloch L, Djirdeh TM, Sidhu Y, Gentile N, Affinati M. Immune Thrombocytopenic Purpura Secondary to Helicobacter Pylori. Baylor University Medical Center Proceedings. 2021;35(1):60-1. DOI: 10.1080/08998280.2021.1973293. PMID: 34970034.

19. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH. Helicobacter Pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Gastroenterology Research and Practice. 2018;2018:6090878. DOI: 10.1155/2018/6090878. PMID: 30402091.

20. Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular Anatomy and Pathogenic Actions of Helicobacter Pylori Cytotoxin-associated Gene A that underpin Gastric Carcinogenesis. Cellular & Molcular Immunology. 2020;17(1):50-63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5. PMID: 31804619.

21. Ansari S, Akada J, Matsuo Y, Shiota S, Kudo Y, Okimoto T, et al. Epitope peptides of Helicobacter Pylori Cytotoxin-associated Gene A Antibodies from Sera by Whole-peptide Mapping. Wourld Journal of Gastroenterology. 2019;54(12):1039-51. DOI: 10.1007/s00535-019-01584-8. PMID: 31049715.

22. Chichirau BE, Scheidt T, Diechler S, Neuper T, Horejs-Hoeck J, Huber CG, et al. Dissecting the Helicobacter Pylori-regulated Transcriptome of B Cells. Pathogens and Disease. 2020;78(7):ftaa049. DOI: 10.1093/femspd/ftaa049. PMID: 32866262.

23. Cheng YS, Kuang LP, Zhuang CL, Jiang JD, Shi M. Effects of cytotoxin-associated gene A positive Helicobacter Pylori Infection on Anti-platelet Glycoprotein Antibody Producing B Cells in Patients with Primary Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2015;31(1):121-6. DOI: 10.12669/pjms.311.6409. PMID: 25878627.

24. Salar A. Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma and Helicobacter Pylori. Medicina Clinica. 2019;152(2):65-71. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.006. PMID: 30424932.

25. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter Pylori-induced Gastric Inflammation and Gastric Cancer. Cancer Letttrs. 2014;345(2):196-202. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.016. PMID: 23981572.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

26. Sougleri IS, Papadakos KS, Zadik MP, Mavri-Vavagianni M, Mentis AF, Sgouras DN. Helicobacter Pylori Cytotoxin-associated Gene A Protein Induces Factors Involved in the Epithelial to Mesenchymal Transition in Infected Gastric Epithelial Cells in an EPIYA-phosphorylation-dependent Manner. The FEBS Journal. 2016;283(2):206-20. DOI: 10.1111/febs.13592. PMID: 26907789.

27. Yong X, Tang B, Li BS, Xie R, Hu CJ, Luo G, et al. Helicobacter Pylori Virulence Factor Cytotoxin-associated Gene A Promotes Tumorigenesis of Gastric Cancer via Multiple Signaling Pathways. Cell Communication and Signaling. 2015;13:30. DOI: 10.1186/s12964-015-0111-0. PMID: 26160167.

28. Woo HJ, Yang JY, Lee MH, Kim HW, Kwon HJ, Park M, et al. Inhibitory Effects of β-Caryophyllene on Helicobacter Pylori Infection In Vitro and In Vivo. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(3):1008. DOI: 10.3390/ijms21031008. PMID: 32028744.

29. Floch P, Megraud F, Lehours P. Helicobacter Pylori Strains and Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma. Toxins. 2017;9(4):132. DOI: 10.3390/toxins9040132. PMID: 28397767.

30. Kuo SH, Wu MS, Yeh KH, Lin CW, Hsu PN, Chen LT, Cheng AL. Novel Insights of Lymphomagenesis of Helicobacter Pylori-Dependent Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. Cancers. 2019;11(4):547. DOI: 10.3390/cancers11040547. PMID: 30999581.

31. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, Komura D, Tahmina K, Wu W, et al. Helicobacter Pylori Cytotoxin-associated Gene A Elicits High-grade Genomic Instability to Induce Genome Instability that may Underlie Bacterial Gastric Carcinogenesis. Cell Host Microbe. 2021;29(6):941-58.e10. DOI: 10.1016/j.chom.2021.04.006. PMID: 33989515.

32. Tamrakar A, Kodgire P. HomA, HomB. Outer Membrane Proteins of Helicobacter Pylori Down-regulate Activation-induced Cytidine Deaminase and Ig Switch Germline Transcription and thereby Affect Class Switch Recombination of Ig Genes in Human B-cells. Molecular Immunology. 2022;142:37-49. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.12.014. PMID: 34959071.

33. Marcelis L, Tousseyn T, Sagaert X. Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma as a Model of Chronic Inflammation-Induced Gastric Tumor Development. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2019;421:77-106. DOI: 10.1007/978-3-030-15138-64. PMID: 31123886.

34. Miyata-Takata T, Takata K, Toji T, Goto N, Kasahara S, Takahashi T, et al. Elevation of Serum Interleukins 8, 4, and 1β Levels in Patients with Gastrointestinal Low-grade B-cell Lymphoma. Scientific Reports. 2015;5:18434. DOI: 10.1038/srep18434. PMID: 26674732.

35. Gonzalez-Hormazabal P, Romero S, Musleh M, Bustamante M, Stambuk J, Pisano R, et al. IL-8-251T Polymorphism Is Associated with Prognosis in Gastric Cancer Patients. Anticancer Research. 2018;38(10):5703-8. DOI: 10.21873/anticanres.12907. PMID: 30275190.

36. Shimoda A, Ueda K, Nishiumi S, Murata-Kamiya N, Mukai SA, Sawada S, et al. Exosomes as Nanocarriers for Systemic Delivery of the Helicobacter Pylori Virulence Factor Cytotoxin-associated Gene A. Scientific Reports. 2016;6:18346. DOI: 10.1038/srep18346. PMID: 26739388.

37. Backert S, Tegtmeyer N, Fischer W. Composition, Structure and Function of the Helicobacter Pylori Cag Pathogenicity Island Encoded Type IV Secretion System. Future Microbiology. 2015;10(6):955-65. DOI: 10.2217/fmb.15.32. PMID: 26059619.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

38. Menchicchi B, Savvaidou E, Thole C, Hensel A, Goycoolea FM. Low-Molecular-Weight Dextran Sulfate Nanocapsules Inhibit the Adhesion of Helicobacter pylori to Gastric Cells. ACS Applied Bio Materials. 2019;2(11):4777-89. DOI: 10.1021/acsabm.9b00523. PMID: 35021478.

39. Noto JM, Peek RM Jr. Helicobacter pylori Makes a Molecular Incision to Gain Epithelial Entry. Cell Host & Microbe. 2017;22(4):434-6. DOI: 10.1016/j.chom.2017.09.014. PMID: 29024639.

40. Song X, He Y, Liu M, Yang Y, Yuan Y, Yan J, et al. Mechanism Underlying Polygonum Capitatum Effect on Helicobacter Pylori-associated Gastritis Based on Network Pharmacology. Bioorganic Chemistry. 2021;114:105044. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105044. PMID: 34157554.

41. Chang CC, Kuo WS, Chen YC, Perng CL, Lin HJ, Ou YH. Fragmentation of Cytotoxin-associated Gene A Reduces Hummingbird Phenotype Induction by Helicobactor pylori. PLoS One. 2016;11(3):e0150061. DOI: 10.1371/journal.pone.0150061. PMID: 26934189.

42. Li C, Lu C, Gong L, Liu J, Kan C, Zheng H, Wang S. SHP2/SPI1axis Promotes Glycolysis and the Inflammatory Response of Macrophages in Helicobacter Pylori-induced Pediatric Gastritis. Helicobacter. 2022;27(4):e12895. DOI: 10.1111/hel.12895. PMID: 35437862.

Kozlova Yu.V., Govtva D.Yu.

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF HELICOBACTER PYLORI (literature review)

It is known that *Helicobacter pylori* to be a key factor in the etiology of various gastrointestinal diseases, ranging from chronic gastritis without clinical symptoms to peptic ulcer, autoimmune gastritis, adenocarcinoma and gastric MALT lymphoma. However, current research suggests that *Helicobacter pylori* may be associated with numerous extra-gastric diseases that lead to chronic local or systemic inflammation and the initiation of autoimmune reactions, including hematological ones. The article describes the role of *Helicobacter pylori* CagA in the pathogenesis of iron deficiency anemia, immune thrombocytopenic purpura and MALT lymphoma. Studies of the iron-deficiency anemia pathogenesis in infected *H. pylori* patients have shown a connection between the CagA oncoprotein and iron homeostasis. It was established that transferrin endocytosis is mediated and iron absorption increases. In the development of immune thrombocytopenic purpura, CagA leads to a systemic host immune response through mechanisms of molecular mimicry. In pathogenesis of MALT lymphoma, it is considered significant that after the transfer of CagA to B-cell lymphocytes, through the type 4 secretory system (T4SS), a phosphorylated CagA-SHP2 complex is formed by affecting endoplasmic reticulum kinases 1 and 2 (ERK1, ERK2), p38MAPK, BCL2 and NF -κB, as well as through inhibition of p53 accumulation or inhibition of the JAK-STAT signaling pathway, ultimately promoting lymphogenesis and immortalization of B-cell lymphocytes. So, it was established that the presence of CagA protein in the *Helicobacter pylori* strain is key to the development of inflammation and tumor transformation. The disclosure of these mechanisms is necessary for a more accurate understanding of some pathological processes caused by this bacterium, both in the stomach and outside it. This will help improve diagnosis, guide treatment and predict clinical prognosis.

Keywords: *gastric ulcer, iron deficiency anemia, immune thrombocytopenic purpura, MALT lymphoma.*

Надійшла до редакції 03.03.2023

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Відомості про авторів

Козлова Юлія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9.

E-mail: kozlova_yuv@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1364-1910.

Говтва Діана Юріївна – студентка 3 курсу Дніпровського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9.

E-mail: dianagovtva58@gmail.com

ORCID: 0009-0005-1805-9435.