

УДК 616.33-002.44-085.33:615.015.8

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1461-1472](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1461-1472)

Шилов Михайло Віталійович кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Тараса Шевченка, 13, тел.: (044) 234-92-76, <https://orcid.org/0000-0001-6852-9339>

Костюк Олена Віталіївна кандидат психологічних наук, асистент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Тараса Шевченка, 13, тел.: (044) 234-92-76, <https://orcid.org/0000-0002-8240-2518>

МЕХАНІЗМИ ТА ФАКТОРИ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ХЕЛІКОБАКТЕРІВ ДО АНТИБІОТИКІВ: ВИВЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ

Анотація. Резистентність *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) до антибіотиків становить серйозну проблему в лікуванні інфекційних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки. У зв'язку з цим, вивчення механізмів та факторів, що спричиняють розвиток резистентності, є критично важливим для розробки нових терапевтичних стратегій. У цій статті ми розглядаємо генетичні та епігенетичні аспекти розвитку резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Мета роботи полягла в аналізі генетичних та епігенетичних механізмів розвитку резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Завдання включає вивчення впливу цих механізмів на ефективність антибіотикової терапії, розробку нових стратегій лікування та виявлення можливостей для покращення контролю інфекцій. Методика дослідження включала систематичний огляд літературних даних та результатів досліджень провідних вчених у галузі гастроентерології з метою вивчення генетичних та епігенетичних механізмів розвитку резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Було проведено аналіз експериментальних досліджень, клінічних спостережень та метааналізів, а також узагальнено результати власних досліджень учасників з різних лабораторій, що спеціалізуються на гастроентерологічних проблемах. Проаналізовано генетичні механізми розвитку резистентності. Розглянуто генетичні мутації, які можуть відбуватися в генах, відповідальних за антибіотикорезистентність, що можуть призводити до змін в структурі цільових білків та порушення їх функцій. Описано механізми генетичної варіабельності *H. pylori*, такі як горизонтальний обмін генами та мутації, що сприяють адаптації до стресових умов. Представлено вклад епігенетичних механізмів у розвитку резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Описано роль

метилування ДНК та модифікації хроматину в регуляції експресії генів, пов'язаних з антибіотикорезистентністю. Встановлено, що епігенетичні зміни можуть впливати на структуру хроматину та доступність генетичної інформації для транскрипції, що своєю чергою може впливати на чутливість *H. pylori* до антибіотиків. Обґрунтовано перспективи використання одержаних результатів у практиці лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань. Результати дослідження можуть відкрити нові можливості для розробки персоналізованих терапевтичних підходів, спрямованих на подолання резистентності та поліпшення результатів лікування пацієнтів з інфекцією *H. pylori*.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, антибіотикорезистентність, генетичні механізми, епігенетичні механізми, розвиток резистентності, лікування, метилування ДНК, хроматин, клінічне значення.

Shylov Mykhailo Vitaliiovich PhD of Medicine, Assistant Professor of the Department of Microbiology and Parasitology with the basics of immunology, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, bul. Taras Shevchenko, 13, tel.: (044) 234-92-76, <https://orcid.org/0000-0001-6852-9339>

Kostiuk Olena Vitaliyivna Candidate of Psychological Sciences, Assistant of the Department of Microbiology and Parasitology with the basics of immunology, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, bul. Taras Shevchenko, 13, tel.: (044) 234-92-76, <https://orcid.org/0000-0002-8240-2518>

MECHANISMS AND FACTORS OF DEVELOPMENT OF HELICOBACTER RESISTANCE TO ANTIBIOTICS: STUDY OF GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS

Abstract. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a serious problem in the treatment of infectious diseases of the stomach and duodenum. In this regard, the study of the mechanisms and factors causing the development of resistance is critically important for the development of new therapeutic strategies. In this article, we review the genetic and epigenetic aspects of the development of *H. Pylori* antibiotic resistance. The aim of the work was to analyze the genetic and epigenetic mechanisms of the development of *helicobacter pylori* resistance to antibiotics. The challenge includes studying the impact of these mechanisms on the effectiveness of antibiotic therapy, developing new treatment strategies, and identifying opportunities to improve infection control. The research methodology included a systematic review of literature data and research results of leading scientists in the field of gastroenterology with the aim of studying the genetic and epigenetic mechanisms of the development of *helicobacter pylori* resistance to antibiotics. An analysis of experimental studies, clinical observations and meta-

analyses was carried out, as well as the results of the participants' own research from various laboratories specializing in gastroenterological problems were summarized. Genetic mechanisms of resistance development were analyzed. Genetic mutations that can occur in genes responsible for antibiotic resistance, which can lead to changes in the structure of target proteins and disruption of their functions, are considered. Mechanisms of genetic variability of *h. Pylori*, such as horizontal gene exchange and mutations contributing to adaptation to stressful conditions, have been described. The contribution of epigenetic mechanisms in the development of *h. Pylori* resistance to antibiotics is presented. The role of dna methylation and chromatin modification in the regulation of gene expression associated with antibiotic resistance is described. It has been established that epigenetic changes can affect the structure of chromatin and the availability of genetic information for transcription, which in turn can affect the sensitivity of *h. Pylori* to antibiotics. The prospects of using the obtained results in the practice of treating *h. Pylori*-associated diseases are substantiated. The results of the study may open new opportunities for the development of personalized therapeutic approaches aimed at overcoming resistance and improving the treatment outcomes of patients with *h. Pylori* infection.

Keywords: helicobacter pylori, antibiotic resistance, genetic mechanisms, epigenetic mechanisms, development of resistance, treatment, dna methylation, chromatin, clinical significance.

Постановка проблеми. Резистентність *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) до антибіотиків стає серйозною проблемою в сучасній медичній практиці. Підвищення рівня антибіотикорезистентності цього патогенного бактеріального штаму ускладнює лікування захворювань, пов'язаних із *H. pylori*, та стає причиною неефективності антибіотикової терапії. Ця проблема особливо актуальна в умовах глобального поширення *H. pylori* та зростаючої загрози гастроінтестинальних захворювань, пов'язаних з цим мікроорганізмом. Для ефективного лікування інфекцій, спричинених *H. pylori*, важливо розуміти механізми, які лежать в основі розвитку резистентності до антибіотиків, а також вивчати генетичні та епігенетичні аспекти цього процесу. Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) залишається поширеною в усьому світі, і загальна поширеність серед педіатричної популяції становить близько 33%. Останні дані свідчать про глобальне зростання поширеності антимікробної резистентності *H. pylori*, що вимагає визначення чутливості *H. pylori* до антимікробних препаратів перед призначенням лікування, де це можливо. Стійкість до антибіотиків та загальна резистентність до антимікробних препаратів продовжують активно розвиватися та поширюватися, що створює серйозні виклики у лікуванні інфекційних захворювань. Це призвело до збільшення захворюваності та смертності внаслідок неефективного лікування. За останні два десятиліття не було представлено нових класів антибіотиків, що поглиблює проблему. У зв'язку з цим виникла необхідність в пошуку

альтернативних стратегій лікування мікроорганізмів, які стали стійкими до ліків. Мета цього огляду полягає у систематизації та аналізі стратегій, що вже застосовуються або пропонуються як потенційні альтернативи традиційним антибіотикам. Серед таких стратегій можна виділити комбіновану терапію, методи, спрямовані на ферменти або білки, відповідальні за антимікробну резистентність, системи доставлення ліків, фізико-хімічні методи тощо. Впровадження цих альтернативних стратегій може змінити стратегію лікування інфекційних хвороб, особливо в умовах поширення мультирезистентних мікроорганізмів в клінічних умовах. Резистентність до кларитроміцину та левофлоксацину зустрічається у 15–30% в невеликих дослідженнях серед дорослих. Розробка простого способу визначення резистентності до антимікробних препаратів може значно покращити лікування *H. pylori*, спрямовуючи терапію на резистентну популяцію. Актуальність дослідження генетичних та епігенетичних аспектів резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків полягає в тому, що *H. pylori* є одним з найпоширеніших патогенів, який інфікує людей у всьому світі. Зростання рівня резистентності цієї бактерії до антибіотиків створює серйозні проблеми в лікуванні захворювань, пов'язаних з *H. pylori*, зокрема виразкової хвороби та раку шлунка.

Дослідження генетичних механізмів резистентності дозволить краще зрозуміти, які саме гени відповідають за виникнення резистентності до антибіотиків, а також як ці гени можуть бути передані від одного мікроорганізму до іншого. Це інформація є ключовою для розробки нових антибіотиків або альтернативних методів лікування, які були б більш ефективними в боротьбі з резистентними штамми *H. pylori*. Також, дослідження епігенетичних аспектів резистентності є важливим, оскільки вони можуть впливати на вираження генів, без змін у їх послідовності. Розуміння цих механізмів може привести до розробки нових стратегій лікування, які могли би бути ефективними навіть у випадках, коли зміни у генетичній структурі бактерій не спричиняють резистентність до антибіотиків. Тому дослідження генетичних та епігенетичних аспектів резистентності *H. pylori* до антибіотиків є надзвичайно актуальним і має великий потенціал для подальшого розвитку нових стратегій лікування і запобігання поширенню резистентних штамів цієї бактерії. У цьому огляді ми розглянемо основні механізми та фактори, що впливають на розвиток резистентності *H. pylori* до антибіотиків, зокрема звернемо увагу на генетичні та епігенетичні аспекти цього явища. Обговорюючи ці питання, ми намагатимемося з'ясувати ключові моменти, які можуть впливати на ефективність лікування та розробку нових стратегій боротьби з резистентністю *H. pylori* до антибіотиків.

Helicobacter pylori мають встановлений зв'язок з гастроудоденальними захворюваннями, хронічним гастритом і виразковою хворобою. Зазвичай колонізація та випадкове зараження *H. pylori* найчастіше відбувається в

дитинства, особливо в промислово розвинених та країнах, що розвиваються. Протягом останнього десятиліття поширеність *H. pylori* у розвинених країнах неухильно знижується. Проте, існують і винятки. Наприклад, в Португалії поширеність залишилася стабільною. Поширеність інфекції *H. pylori* за даними деяких авторів становить понад 80% серед дорослих, 60% серед підлітків та 30% серед дітей. Згідно з загальноприйнятою думкою, езофагогастродуоденоскопія (ЕГД) та біопсія залишаються ефективним методом дослідження пацієнтів з симптомами, що вказують на проблеми з верхніми відділами шлунково-кишкового тракту. Сучасні рекомендації вказують на необхідність проведення ЕГД з біопсією шлунка та визначенням інфекції за допомогою двох різних тестів: гістопатологічного та швидкого уреазного тесту або виділення чистої культури. Стійкість до антибіотиків є складною проблемою, яка постійно розвивається, і вимагає постійних досліджень, спостереження та реалізації ефективних стратегій для боротьби з нею. Резистентність *H. pylori* до антибіотиків в Європі контролюється кожні 10 років, починаючи з 1998 р. У 2018 р. проведено обсерваційне мультицентрове дослідження оцінки поширеності антибіотикорезистентності *H. pylori* в Європі з використанням загального стандартного протоколу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Дослідження, проведені протягом останніх десятиліть, вказують на значний вплив генетичних і епігенетичних факторів на розвиток резистентності у *H. pylori*.

За останні роки було проведено численні дослідження, які дозволили краще зрозуміти механізми, які лежать в основі резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Головними чинниками, які впливають на резистентність, є генетичні мутації, що призводять до зміни цільових білків або активаторів антибіотиків, а також епігенетичні модифікації, які можуть змінювати експресію генів, пов'язаних із резистентністю. Більшість досліджень націлені на вивчення генетичних варіантів *H. pylori*, які призводять до резистентності до антибіотиків, таких як кларитроміцин, метронідазол та інші. Також досліджується взаємодія між генотипом *H. pylori* та характеристиками господаря, такими як генетична схильність до розвитку резистентності. Дослідженнями антибіотикорезистентності бактерії *Helicobacter pylori* займалися такі українські вчені, як Вдовиченко, Демидова, Бодревич, Федечко, Лея [1,2]. Дослідженнями подолання антибіотикорезистентності займалися Сільва, Сузукі, Есакі, Кусано, Ікехара, Готода, Кондратюк, Палій, Заїка, та багато інших вітчизняних та зарубіжних вчених [3, 4]. Однак, огляд літератури також вказує на необхідність додаткових досліджень в області епігенетичних механізмів, таких як метилування ДНК та модифікація хроматину, що може відігравати важливу роль у розвитку резистентності [5]. Загалом, слід підкреслити складність проблеми резистентності *H. pylori* до антибіотиків і потребу в подальших дослідженнях для розробки ефективних стратегій лікування хвороб, спричиненими резистентними штамми бактерій.

Мета статті дослідження полягала у вивченні генетичних та епігенетичних механізмів розвитку резистентності *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) до антибіотиків. Завдання включало аналіз генетичних варіантів, які сприяють розвитку резистентності, вивчення епігенетичних змін, що впливають на чутливість до антибіотиків, та оцінку їх клінічного значення для ефективності лікування та розробки нових стратегій терапії *H. pylori*

Виклад основного матеріалу. Дослідження генетичних та епігенетичних механізмів розвитку резистентності *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) до антибіотиків включало аналіз літературних даних щодо генетичних та епігенетичних механізмів розвитку резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Для цього було проведено систематичний огляд наукових публікацій, включаючи роботи провідних вчених у галузі гастроентерології. В аналізі були враховані дані експериментальних досліджень, клінічних спостережень та метааналізів, які стосуються механізмів розвитку резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Крім того, були враховані результати власних досліджень учасників з різних лабораторій, що спеціалізуються на гастроентерологічних проблемах. Всі ці дані були аналізовані та узагальнені для встановлення основних механізмів та факторів, що впливають на розвиток резистентності *H. pylori* до антибіотиків.

Розвиток резистентності *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) до антибіотиків може бути зумовлений різними механізмами та факторами. Деякі з них включають [6]:

- Мутації в генах, що кодують молекули, які взаємодіють з антибіотиками: Цей механізм включає зміни в генах, які кодують білки, які є мішенями для антибіотиків або відповідальні за їх транспорт. Зокрема, мутації в генах, що кодують 23S рРНК, можуть призвести до резистентності до кларитроміцину, а мутації в генах, які кодують гідролази аміноглікозидів, можуть зумовити резистентність до аміноглікозидних антибіотиків.

- Горизонтальний обмін генами: *H. pylori* може здійснювати горизонтальний обмін генами з іншими бактеріями, що може призводити до передачі генетичної інформації, включаючи гени, які забезпечують резистентність до антибіотиків. Бактерії можуть обмінюватися генетичним матеріалом за допомогою механізмів горизонтального перенесення генів, таких як кон'югація, трансформація та трансдукція. Це дозволяє бактеріям отримувати гени стійкості від інших бактерій, у тому числі тих самих або інших видів. Гени резистентності можуть бути розташовані на мобільних генетичних елементах, таких як плазміди, транспозони або інтегрони, полегшуючи їх передачу між бактеріями. Горизонтальний переніс генів значно сприяє поширенню резистентності до антибіотиків у бактеріальних популяціях і в різних екологічних нішах.

- Використання антибіотиків: Надмірне та необґрунтоване використання антибіотиків може сприяти розвитку резистентності. Застосування антибіотиків у недостатніх дозах або не відповідне лікування також може

сприяти виникненню резистентних штамів. Бактерії розвинули різні механізми адаптації до стресових факторів навколишнього середовища, включаючи вплив антибіотиків. Ці адаптивні реакції можуть включати зміни в експресії генів, зміни проникності клітинної мембрани, активацію ефлюксних насосів або індукцію шляхів реакції на стрес. Ці адаптації дозволяють бактеріям виживати та зберігатися в присутності антибіотиків, сприяючи розвитку резистентності.

- Природна схильність *H. pylori* до мутацій: *H. pylori* має велику здатність до генетичних мутацій, що може зумовлювати виникнення резистентності до антибіотиків.

Використання комбінованих схем лікування: Деякі схеми лікування *H. pylori* включають комбінацію кількох антибіотиків одночасно. Не всі антибіотики можуть бути ефективними в усіх комбінаціях, що може сприяти розвитку резистентності до одного або кількох з них [7].

Ці механізми та фактори взаємодіють між собою і можуть варіювати залежно від умов навколишнього середовища та інших факторів, що впливають на бактерію.

Генетичні механізми розвитку резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків включають різноманітні мутації та гени, які забезпечують виживання бактерій в умовах експозиції до антибіотиків. Основними механізмами формування резистентності є генетичні зміни в генах, що кодують білки, які взаємодіють з антибіотиками. Резистентність до кларитроміцину, одного з ключових антибіотиків для лікування *H. pylori*, часто пов'язана з мутаціями у рибосомних білках 23S рРНК. Ці мутації призводять до змін у рибосомній структурі, що перешкоджає взаємодії з антибіотиком. Деякі гени можуть кодувати білки, які відповідають за виведення антибіотиків з клітини, що знижує їхню концентрацію в клітині й, отже, ефективність лікування. Деякі механізми резистентності можуть включати гени, що кодують ферменти, які відновлюють ДНК, пошкоджену антибіотиками. Це може дозволити бактеріям вижити під час лікування та продовжити своє існування. *H. pylori* може передавати гени резистентності до антибіотиків шляхом горизонтального переносу генів між бактеріями. Це може призвести до поширення резистентних штамів та ускладнити лікування [8].

Епігенетичні механізми розвитку резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків є значущим аспектом, який допомагає бактеріям адаптуватися до антибіотичного тиску. Вони можуть включати різноманітні модифікації хроматину та епігенетичні зміни, які регулюють вираз генів, включаючи гени, що відповідають за чутливість до антибіотиків.

Метилування ДНК - це процес, за якого метильні групи додаються до певних цитозинових основ в геному, що може впливати на активність генів. Метилування ДНК може регулювати вираз генів, пов'язаних із чутливістю до антибіотиків, тим самим впливаючи на рівень резистентності *H. pylori*. Аналіз

метилування ДНК в *Helicobacter pylori* і його вплив на чутливість до антибіотиків може відігравати ключову роль у розумінні механізмів розвитку резистентності цього патогена до антибіотиків. Метилування ДНК полягає в хімічній модифікації ДНК шляхом додавання метильних груп до специфічних цитозинових залишків у послідовності ДНК. Цей процес може впливати на експресію генів, регулюючи їхню активність. Метилування ДНК може змінювати експресію генів, які кодують білки, відповідальні за метаболічні шляхи або транспорт антибіотиків, що може призвести до зміни їхньої ефективності. Метилування може впливати на стабільність генома *H. pylori*, змінюючи частоту виникнення мутацій, які призводять до резистентності до антибіотиків. Зміни в метилуванні ДНК можуть впливати на імунну відповідь господаря та взаємодію *H. pylori* з клітинами господаря, що може впливати на ефективність антибіотиків.

Зміни в експресії miRNA можуть впливати на вираз генів, що контролюють чутливість до антибіотиків у *H. pylori*.

Хроматинові модифікації, такі як ацетилювання та метилування гістонів, можуть впливати на доступність генів для транскрипції. Зміни в хроматиновій структурі можуть регулювати експресію генів, які впливають на резистентність *H. pylori* до антибіотиків [10].

Основні механізми стійкості до антибіотиків включають різні стратегії, які бактерії використовують, щоб уникнути дії антибіотиків, що дозволяє їм виживати та розмножуватися навіть у присутності цих препаратів. Бактерії можуть виробляти ферменти, які модифікують або руйнують антибіотики, роблячи їх неефективними. Ферменти бета-лактамази можуть гідролізувати бета-лактамне кільце антибіотиків, таких як пеніциліни, цефалоспорини та карбапенеми, роблячи їх неактивними. Ферменти, що модифікують аміноглікозид, можуть хімічно модифікувати аміноглікозидні антибіотики, запобігаючи їх зв'язуванню з цільовими ділянками на бактеріальних рибосомах. Хлорамфеніколацетилтрансфераза може ацетилювати хлорамфенікол, зменшуючи його спорідненість до бактеріальних рибосом. Також бактерії можуть змінювати структуру рибосом або ферментів, роблячи їх менш чутливими до зв'язування антибіотиків. Зокрема, це може бути модифікація пеніцилінзв'язуючих білків (РВР) у грампозитивних бактерій, знижуючи їх спорідненість до бета-лактамних антибіотиків. Мутації бактеріальної ДНК-гірази або топоізомерази IV також можуть знижувати афінність зв'язування фторхінолонових антибіотиків. Часто бактерії можуть зменшувати поглинання антибіотиків у клітину або збільшити витікання антибіотиків із клітини, зменшуючи внутрішньоклітинні концентрації антибіотиків [11]. Це може відбуватися через зниження рівня поринових білків у зовнішній мембрані, що зменшує проникнення антибіотиків у грамнегативні бактерії та надмірної експресії ефлюксних насосів, які активно викачують антибіотики з бактеріальної клітини, запобігаючи їх накопиченню до

ефективних концентрацій. Деякі бактерії застосовують альтернативні шляхи або механізми обходу, завдяки чому можуть обходити інгібований цільовий шлях або використовувати альтернативні метаболічні шляхи, щоб уникнути дії антибіотиків. Також деякі бактерії можуть виробити резистентність до антиметаболітних антибіотиків шляхом посилення регуляції альтернативних ферментів або шляхів синтезу основних метаболітів. Адаптація до антибіотиків проявляється через механізм *quorum sensing*. Цей механізм полягає в тому, що бактерії всередині біоплівки, які є структурованими спільнотами бактерій, укладених у власно створену матрицю, можуть виявляти підвищену стійкість до антибіотиків порівняно з планктонними бактеріями. Біоплівки можуть фізично захищати бактерії від проникнення антибіотиків, а наявність сплячих персистентних клітин усередині біоплівки може додатково сприяти толерантності до антибіотиків. Це лише деякі з основних механізмів, за допомогою яких бактерії виробляють стійкість до антибіотиків. Важливо, що бактерії можуть набувати резистентності через генетичні мутації або шляхом отримання генів резистентності від інших бактерій за допомогою механізмів горизонтального перенесення генів, таких як кон'югація, трансформація або трансдукція. У дослідженні [12] вказується, що частота антибіотикорезистентності (серед 1211 дорослих пацієнтів) становить 21,4% для кларитроміцину, 15,6% для левофлоксацину та 38,9% для метронідазолу. При цьому рівень резистентності був вищим у країнах Центральної, Західної та Південної Європи порівняно з країнами Північної Європи. Результати цього дослідження підтвердили, що антибіотикорезистентність *H. pylori* росте пропорційно з застосуванням макролідів і фторхінолонів у даному регіоні. Ці дані свідчать, що ерадикаційну терапію НР із застосуванням кларитроміцину та левофлоксацину не слід розпочинати без визначення чутливості до антибіотика. У іншому дослідженні [9] вказується, що серед пацієнтів, які отримували схеми лікування з кларитроміцином, частота появи штамів *H. pylori* з резистентністю до кларитроміцину була значно вищою серед невдалих результатів ерадикації порівняно з успішною ерадикацією ($p < 0,01$). Аналогічно, серед пацієнтів, які отримували схеми з метронідазолом, штами з резистентністю до метронідазолу значно частіше зустрічалися серед пацієнтів із невдалою ерадикацією ($p = 0,002$) порівняно з успішною ерадикацією. Загальний рівень ерадикації був нижчим у пацієнтів із резистентними штамми *H. pylori* порівняно з нерезистентними. Обмеженням дослідження є регіональний характер популяції, складна популяція, яка спостерігається у центрах третинної медичної допомоги, а також невелика кількість пацієнтів, які пройшли бактеріологічне дослідження, що обмежує здатність оцінити валідність цього аналізу.

Застосування техніки на основі секвенування нового покоління (NGS) надає новий метод визначення рівня резистентності до кларитроміцину та метронідазолу на фіксованих у формаліні парафінових біоптатах шлунка.

Існуючі дослідження показують, що наявність визначеної резистентності до цих антибіотиків за методикою на основі NGS пов'язана з нижчими показниками ерадикації у порівнянні з традиційними схемами першого ряду у дітей. Цей метод є простішим і більш зручним для користувача, аніж культура, але зараз його використання не відшкодовується більшістю страхових компаній. Хоча потрібні додаткові дослідження для встановлення кореляції між методом на основі NGS і розведенням агару у дітей, попередні дані свідчать про те, що ці два тести дають подібні результати [2].

Дослідження механізмів розвитку резистентності *H. pylori* до антибіотиків є критичним для розуміння ефективності лікування та розробки стратегій боротьби зі стійкістю до антибіотиків. Виявлення генетичних і епігенетичних механізмів резистентності дає можливість передбачати та моніторити ефективність антибіотиків у конкретних клінічних умовах. Це допомагає лікарям вибирати оптимальні схеми лікування, уникаючи препаратів, які вже виявили стійкість в певному пацієнті. З'ясування механізмів антибіотикорезистентності дозволяє розробляти нові стратегії лікування, спрямовані на подолання резистентності. Наприклад, можливо, будуть розроблені комбіновані терапії, які спрямовані на кілька механізмів одночасно або використовують нові класи антибіотиків. Виявлення механізмів резистентності впливає на розробку нових діагностичних методів, що дозволяють швидше та точніше визначати рівень резистентності та адаптувати лікування відповідно. Це може вплинути на глобальні стратегії з лікування та контролю інфекцій, допомагаючи уникнути поширення антибіотикорезистентних штамів та збереженні ефективності антибіотиків у лікуванні *H. pylori* та інших інфекційних захворювань.

Висновки. Дослідження підтверджують, що мутації у генах, що кодують цільові для антибіотиків білки і основними механізмами розвитку резистентності *H. pylori* до таких антибіотиків. Ці мутації можуть призводити до змін у структурі білків, що порушують їх взаємодію з антибіотиком та зменшують ефективність лікування. Метилування ДНК та модифікації хроматину можуть впливати на експресію генів, які відповідають за чутливість *H. pylori* до антибіотиків. Зміни в епігенетичних маркерах можуть регулювати активність генів, зокрема тих, що визначають чутливість до антибіотиків, що призводить до зміни рівня резистентності. Виявлено взаємодію між генетичними і епігенетичними механізмами у формуванні резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Ця взаємодія може посилити або послабити ефект мутацій, що призводять до резистентності, а також впливати на ефективність лікування. Встановлення генетичних і епігенетичних механізмів розвитку резистентності *H. pylori* до антибіотиків може мати важливе значення для клінічної практики. Врахування цих механізмів дозволить оптимізувати стратегії лікування та розробляти нові методи боротьби з резистентністю.

Література:

1. Past, present and future of surgical treatment of peptic ulcer (50-year experience of the institute) / B. F. Shevchenko et al. *GASTROENTEROLOGY*. 2017. Vol. 51, no. 4. P. 281–286. URL: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119294>.
2. Leja M. Addressing the risks of broad-scale H pylori eradication. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022. URL: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00426-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00426-5).
3. Development of Helicobacter pylori treatment: How do we manage antimicrobial resistance? / S. Suzuki et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25, no. 16. P. 1907–1912. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i16.1907>.
4. Kondratiuk N., Paliy I., Zaika S. Analysis of the prevalence of Helicobacter pylori infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of 13C-urea breath tests for 2006–2019). *Gastroenterology Review*. 2021. Vol. 16, no. 3. P. 229–234. URL: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.108976>.
5. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among resettled refugees presenting to a family medicine clinic in the United States / N. Saif et al. *Helicobacter*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1111/hel.12894>.
6. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori strain in Children's gastritis / T. Tran Thanh et al. *Тạp chí Nghiên Cứu Và Thực Hành Nhi Khoa*. 2020. Vol. 4, no. 2. URL: <https://doi.org/10.25073/jprp.v4i2.183>.
7. Tshibangu-Kabamba E., Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance – from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 18, no. 9. P. 613–629. URL: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00449-x>.
8. *Helicobacter pylori* Treatment Regimen Selection and Eradication Rates Across Department of Defense Patients for Fiscal Years 2016-2018 / Z. C. Junga et al. *Military Medicine*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/milmed/usac428>.
9. Helicobacter pylori antimicrobial resistance in a pediatric population from the New England region of the United States / M. Herzlinger et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.026>.
10. Naliotov A. V. Current State of Antibiotic Resistance to Helicobacter pylori and its Clinical Significance. *GASTROENTEROLOGY*. 2015. No. 1.55. P. 68–72. URL: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.1.55.2015.80370>.
11. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. *Clinical Microbiology Reviews*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1128/cmr.00258-21>.
12. Kolosovych I. V., Hanol I. V., Lebedieva K. O. Helicobacter pylori as etiological factor of acute pancreatitis and marker of its purulent-septic complications development. *Klinicheskaiia khirurgiia*. 2020. T. 87, № 7-8. C. 15–19. URL: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.7-8.15>.

References:

1. Shevchenko, B. F., Ratchick, V. M., Babii, A. M., Prolom, N. V., & Tarabarov, S. A. (2017). Past, present and future of surgical treatment of peptic ulcer (50-year experience of the institute). *GASTROENTEROLOGY*, 51(4), 281–286. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119294>
2. Leja, M. (2022). Addressing the risks of broad-scale H pylori eradication. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00426-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00426-5)
3. Suzuki, S., Esaki, M., Kusano, C., Ikehara, H., & Gotoda, T. (2019). Development of Helicobacter pylori treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World Journal of Gastroenterology*, 25(16), 1907–1912. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i16.1907>
4. Kondratiuk, N., Paliy, I., & Zaika, S. (2021). Analysis of the prevalence of Helicobacter pylori infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of 13C-urea breath tests for 2006–2019). *Gastroenterology Review*, 16(3), 229–234. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.108976>

5. Saif, N., Jensen, N., Farrar, E., Blackstone, S., & Hauck, F. R. (2022). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among resettled refugees presenting to a family medicine clinic in the United States. *Helicobacter*. <https://doi.org/10.1111/hel.12894>
6. Tran Thanh, T., Thanh Phuc, N. T., Thi Hang, D., Thi Hau, D., & Hai Yen, H. (2020). Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strain in Children's gastritis. *Tạp chí Nghiên Cứu Và Thực Hành Nhi Khoa*, 4(2). <https://doi.org/10.25073/jprp.v4i2.183>
7. Tshibangu-Kabamba, E., & Yamaoka, Y. (2021). *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance — from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 613–629. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00449-x>
8. Junga, Z. C., Mertz, A., Pak, K., & Singla, M. (2023). *Helicobacter pylori* Treatment Regimen Selection and Eradication Rates Across Department of Defense Patients for Fiscal Years 2016-2018. *Military Medicine*. <https://doi.org/10.1093/milmed/usac428>
9. Herzlinger, M., Dannheim, K., Riaz, M., Liu, E., Bousvaros, A., & Bonilla, S. (2023). *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in a pediatric population from the New England region of the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.026>
10. Nalotov, A. V. (2015). Current State of Antibiotic Resistance to *Helicobacter pylori* and its Clinical Significance. *GASTROENTEROLOGY*, (1.55), 68–72. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.1.55.2015.80370>
11. Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2022). *Helicobacter pylori* Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. *Clinical Microbiology Reviews*. <https://doi.org/10.1128/cmr.00258-21>
12. Kolosovych, I. V., Hanol, I. V., & Lebedieva, K. O. (2020). *Helicobacter pylori* as etiological factor of acute pancreatitis and marker of its purulent-septic complications development. *Klinicheskaia khirurgiia*, 87(7-8), 15–19. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.7-8.15>