

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-098;615.2;615.4-034;036

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-6-16>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К МЕТРОНИДАЗОЛУ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Егор Евгеньевич Круглов^{1,2}, Михаил Анатольевич Юдин¹,
Александр Геннадьевич Анохин¹

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. На примере метронидазола систематизированы современные достижения науки в области открытия новых механизмов развития устойчивости бактерий и простейших к антибактериальным препаратам. На молекулярном уровне рассмотрена эпигенетическая вариабельность развития резистентности к метронидазолу, а также ее протеомная составляющая в ряду лиганд-фермент-субстрат-ассоциированной специфичности взаимодействия. На экспериментальных моделях со штаммами бактерий показаны перспективы преодоления механизмов антибиотикорезистентности с использованием современных наноматериалов и металлорганических каркасных полимеров. Отмечена возможность подбора условий и матрицы металлорганических каркасных полимеров для достижения адресной доставки лекарственных средств. Применение наноматериалов позволяет потенцировать эффект антибактериального препарата.

Ключевые слова: факторы резистентности, антибиотикорезистентность, метронидазол, металлорганические каркасные полимеры, механизмы резистентности бактерий

Для цитирования: Круглов Е. Е., Юдин М. А., Анохин А. Г. Резистентность к метронидазолу: характеристика проблемы, пути преодоления (обзор литературы) // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 6–16. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-6-16>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

RESISTANCE TO METRONIDAZOLE: CHARACTERISTICS OF THE PROBLEM, WAYS TO OVERCOME

Egor E. Kruglov^{1,2}, Mikhail A. Yudin¹, Alexander G. Anokhin¹

¹State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

²Reaviz University, St. Petersburg, Russia

Abstract. Using the example of metronidazole, modern scientific achievements in the field of discovering new mechanisms for the development of resistance of bacteria and protozoa to antibacterial drugs are systematized. At the molecular level, the epigenetic variability of the development of resistance to metronidazole, as well as its proteomic component in the series of ligand-enzyme-substrate-associated specificity of interaction, is considered. Experimental models with bacterial strains show the prospects of overcoming the mechanisms of antibiotic resistance using modern nanomaterials and organometallic framework polymers. The possibility of selecting conditions and a matrix of metal-organic framework polymers to achieve targeted drug delivery is noted. The use of nanomaterials makes it possible to potentiate the effect of an anti-bacterial drug.

Key words: resistance factors, antibiotic resistance, metronidazole, metal-organic frameworks, mechanisms of bacterial resistance

For citation: Kruglov E. E., Yudin M. A., Anokhin A. G. Resistance to metronidazole: characteristics of the problem, ways to overcome (literature review). Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (3): 6–16. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-6-16> (In Russ.).

Введение. Развитие устойчивости к антибактериальным препаратам сегодня представляется неминуемым явлением повседневной клинической практики. Селекция же изолятов микробиоты и выработка ими механизмов противодействия химическому веществу, поступившему в микроорганизм, является эволюционно обусловленным процессом, развитие которого остается лишь вопросом времени для всего медицинского сообщества. Результатом такой эволюции служит утрата возможности для практического применения целых поколений или классов антибактериальных препаратов. Поэтому слежение за структурой и циркулирующими механизмами антибиотикорезистентности в популяции патогенной микробиоты или паразитов остаются приоритетными задачами эпидемиологов и микробиологов.

Выявление спектра устойчивых штаммов к лекарственному препарату и скрининг вероятных механизмов их устойчивости не могло быть осуществлено без анализа исходных данных в ряду встречаемости резистентной флоры и связи с тяжестью инфекционного процесса. Категориальной величиной таких сравнительных оценок может служить интерпретация относительно стандартного образца антибиотика, в частности метронидазола. Считается, что этот антибиотик обладает «универсальным» действием в отношении большинства патогенов бактериальной природы, а чувствительность к нему микроорганизмов различного спектра можно принять за константу. Метронидазол активно применяется при стоматологических операциях в качестве превентивных мероприятий до или после инвазивных вмешательств, в дерматовенерологии, гастроэнтерологии, широко используется для лечения клостридиальной инфекции и паразитарных заболеваний (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*).

До настоящего времени пополнение сведений о наличии резистентности к метронидазолу происходит фрагментарно, зачастую оно синхронизировано с вновь выявляемыми случаями резистентности к перспективным антибактериальным препаратам первой линии выбора. Сопоставление данных в одном срезе наблюдений за разные промежутки времени позволяет более глубоко установить причины нарастания устойчивости в популяции штаммов, в отношении которых применялся метронидазол. Само существование проблемы антибиотикорезистентности требует заблаговременного поиска средств и способов к ее решению при постоянном практическом использовании метода контроля чувствительности антибактериальных препаратов.

Цель: проанализировать биологическое разнообразие факторов резистентности и оценить возможность использования металлоорганических каркасных полимеров для преодоления устойчивости к метронидазолу.

Результаты исследования и их обсуждение. Научные исследования последних 10 лет в области применения антибактериальных средств, к которым относится метронидазол, ставят перед собой задачу не только подбора эффективных схем лечения и новых синтетических препаратов, но и преодоления механизмов резистентности микроорганизмов. Принцип преодоления механизмов развития устойчивости к антибактериальным химиопрепаратам носит «догоняющий» характер, так как появление новых фармакологических классов происходит крайне редко, а горизонтальный перенос генетических элементов происходит регулярно, что и обуславливает естественный отбор полирезистентных штаммов.

Метронидазол активно используется в отношении как микроорганизмов, например, штаммов *Helicobacter pylori*, так и простейших – возбудителей инфекций мочеполового тракта и кишечных протозоозов. Механизм действия препарата сопряжен с проникновением через клеточную стенку бактерий/простейших и превращением в нитрозосвободный радикал посредством переноса электрона к нитрогруппе. За счет выраженных окислительных свойств этот радикал обеспечивает повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) прокариот. Низкий восстановительный потенциал метронидазола обеспечивает его активность только при низких значениях окислительно-восстановительных реакций. Этот процесс может быть использован микробной клеткой для реализации механизма резистентности – повышение способности поглощения кислорода через активацию каталазы, супероксиддисмутазы и пероксидазы. В качестве другого механизма бактериальной устойчивости рассматривают процессы эффлюкса или обратного транспорта вещества из клетки, а также повышения активности ферментной системы репарации ДНК [1].

Не менее значимым фактором резистентности признают миссенс-мутации в отношении гена *rdxA*, кодирующего нечувствительную к кислороду нитроредуктазу. За счет нее обеспечивается перенос электронов на прометаболит, что обуславливает низкую чувствительность к данному препарату у изолятов *Helicobacter pylori*. Широкое применение метронидазола в клинической практике

позволило выявить резистентные штаммы с генами *nim*, которые способствуют горизонтальному распространению среди широкого спектра штаммов [2].

В исследовании Н. К. Leigos с соавт. [3] была раскрыта и охарактеризована белковая структура фактора патогенности NimA – редуктазы, кодируемой плазмидой pIP417, а также открыт хромосомный фактор NimB и другие плазмиды, определяющие детерминанты устойчивости к метронидазолу – pIP419 (NimC) и pIP421 (NimD) [3]. Сегодня известны гены, кодирующие 11 вариантов нитроимидазолредуктаз – от NimA до NimK [4]. Антибиотикорезистентность в их присутствии реализуется в несколько этапов: сначала димер NimA ковалентно связывается с молекулой пирувата (димер NimA-Pyr), а потом происходит окисление гистонового белка His-71 и пирувата с образованием комплекса His-71-Pyr (рис. 1) и высвобождением двух электронов ($2e^-$), а также положительно заряженного иона водорода (H^+). Высвободившиеся электроны восстанавливают антибиотик и предотвращают образование цитотоксичного для прокариота радикала [3]. Характеристика кристаллической структуры и экспериментальное обоснование роли двух нитроредуктаз (CDR20291_0684, 26 кДа, и CDR20291_0767, 23 кДа), реализующих устойчивость к метронидазолу у штамма *Clostridium difficile*, были впервые описаны в исследовании В. Wang с соавт. [5], что подчеркивает важность поиска путей преодоления данного механизма антибиотикорезистентности.

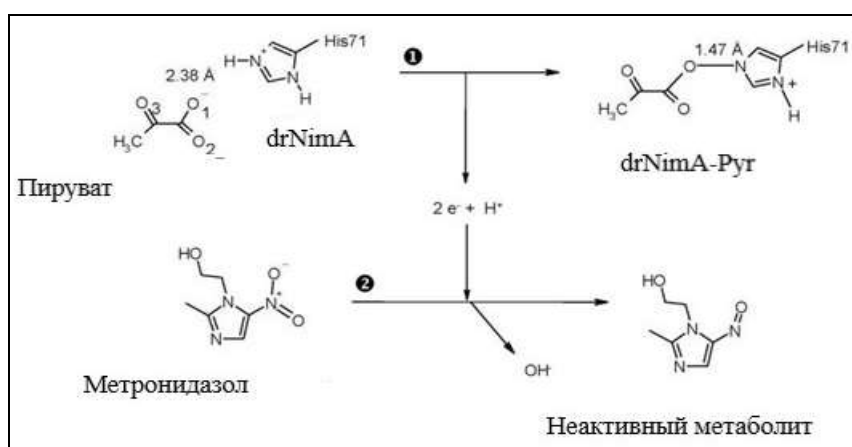


Рисунок 1. Механизм реализации устойчивости к метронидазолу через активность

нитроимидазолредуктазы: drNimA – гомодимер нитроимидазолредуктазы, полученный из штамма *Deinococcus radiodurans*; drNimA-Pyr – димер редуктазы *nimA*, связанный с молекулой пирувата

Figure 1. The mechanism of realization of resistance to metronidazole through the activity of nitroimidazole reductase: drNimA – nitroimidazole reductase homodimer derived from the *Deinococcus radiodurans* strain; drNimA-Pyr – reductase dimer bound to a pyruvate molecule

В клинических рекомендациях, посвященных лечению инфекции, вызванной *Cl. difficile*, отмечается низкая эффективность метронидазола в качестве монотерапии при обострении хронического заболевания, а также в тяжелых и среднетяжелых случаях. Указанные наблюдения представляют собой частные случаи антибиотикорезистентности [6]. Так, подпороговое действие метронидазола на бактериальную культуру *Cl. difficile* может приводить к пленкообразованию. Предположительный механизм данного явления заключается в ингибировании гена *fliC*, ответственного за образование жгутиков на цитолемме и конгломерацию бактерий [7].

Реализация механизма устойчивости к метронидазолу также описана посредством инактивации белков транспортеров двухвалентного железа, кодируемого генами *feoB1*, *feoB2*, *feoB3*. Последний сопровождается блокированием доставки железа в клетку и переноса электрона на метронидазол соответственно [7, 8]. Отмечено, что наибольший уровень реализации устойчивости к метронидазолу наблюдался при дефекте гена *nifJ*, кодирующего образование комплекса пируват-ферредоксина и флаводоксин-оксидоредуктазы, ксантиндегидрогеназой (кодируется геном *xdh*), а также кластерным регулятором железо-сульфидной структуры (Fe-S) геном *iscR* [9].

Схема возможного механизма реализации устойчивости *in vitro* к метронидазолу представлена на рисунке 2. На культуре неустойчивых к метронидазолу клеток процесс начинается с поступления молекул антибиотика внутрь бактериальной клетки и активации оксидоредуктазами (Ox-Red; например, пируват-ферредоксин/флаводоксин-оксидоредуктаз (PFOR, кодируется геном *nifJ*), что приводит к повреждению ДНК свободными радикалами и денатурацией белков. Активность механизма сопряжена с поглощением ионов Fe^{2+} транспортерами, в основном FeoB1 (основной переносчик

железа), и белком-переносчиком электронов ферредоксином (Fdx), обладающими низким окислительно-восстановительным потенциалом. В резистентных к метронидазолу штаммах инактивация гена *feoB1* и как следствие – отсутствие целевого белка, снижает внутриклеточное содержание железа, вероятно, переводя клетки с метаболизма, опосредованного ферредоксином (Fdx), на флаводоксин (Fldx). Fldx менее эффективен в активации метронидазола, так как хуже переносит электроны от оксидоредуктаз (PFOR) ввиду более высокой окислительно-восстановительной способности, что было показано в эксперименте. Потеря регулятора железосерного кластера *iscR* (представлен оперонами *isc*, *suf* – последний, представлен не у всех бактерий) у резистентных штаммов по механизму обратной отрицательной связи запускает защитные механизмы: усиливает антиоксидантную защиту, повышая концентрацию цистеина и небелковых тиолов, которые также могут увеличиваться при снижении уровня ионов железа в бактериальной клетке. Эти изменения усиливаются по мере эволюционного накопления механизмов антибиотикорезистентности, а в сочетании с дефектным геном *feoB1* тормозят переход метронидазола в активное состояние. Точный механизм действия метронидазола на модели изолятов *C. difficile* по данному пути остается до конца не выясненным, так как не найден точный гомолог ферредоксина, инициирующий активацию антибактериального препарата у чувствительных штаммов [10].

Эпидемиологические данные показывают, что уровень антибиотикорезистентности к метронидазолу у анаэробов сравнительно невысок и колеблется в пределах 3–8 % в зависимости от штамма с тенденцией к нарастанию за последние пять лет [11, 12]. Однако широкое представительство штаммов *Bacteroides fragilis*, *Cl. difficile* (до 50 % от популяции) [13], *Prevotella spp.*, *Fingoldia magna*, *Veillonella spp.* и *Cutibacterium acnes* с высокой устойчивостью к метронидазолу обуславливает необходимость разработки подходов по ее преодолению и сохранению препарата в арсенале лекарственных средств первой линии терапии инфекционных заболеваний [14]. Одним из высокотехнологичных решений к преодолению резистентности можно считать применение наноструктур металлов, а также металлорганических каркасных полимеров (МОКП, MOF).

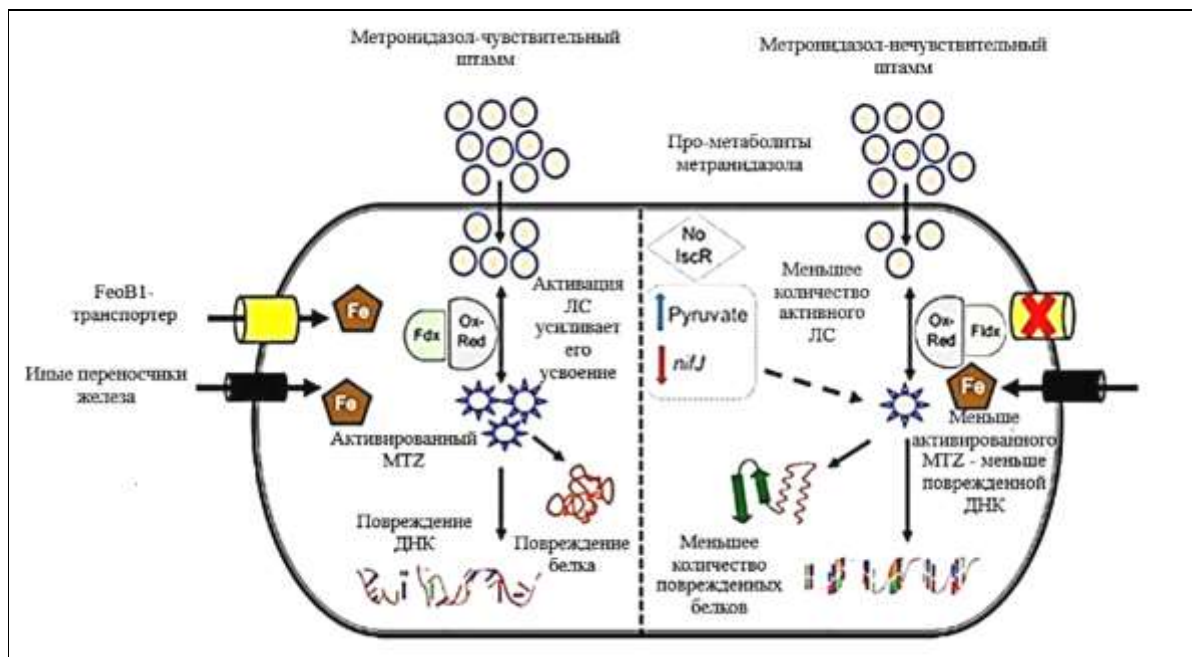


Рисунок 2. Механизм реализации устойчивости к метронидазолу у анаэробных бактерий (на примере штамма *Cl. difficile*): MTZ – метронидазол; ЛС – лекарственное средство

Figure 2. The mechanism of metronidazole resistance in anaerobic bacteria (using the example of the *Cl. difficile* strain): MTZ – metronidazole; ЛС (LS) – medicinal product

Сегодня опыт применения композитных материалов носит преимущественно экспериментальный характер в условиях *in vitro*, а сведения о его эффективности весьма противоречивы. Вместе с тем существенно возросла доля наблюдений, описывающих различный спектр практического приложения матриц на основе МОКП для «адресной» доставки физиологически активных веществ. Так, в литературе приведено достаточно большое количество сведений по оценке антибактериальной активности МОКП инкорпорированными антибактериальными средствами. Вариант классификации антибактериального применения МОКП впервые представлен в статье L. Yan с соавт. [15] и приведен на рисунке 3.

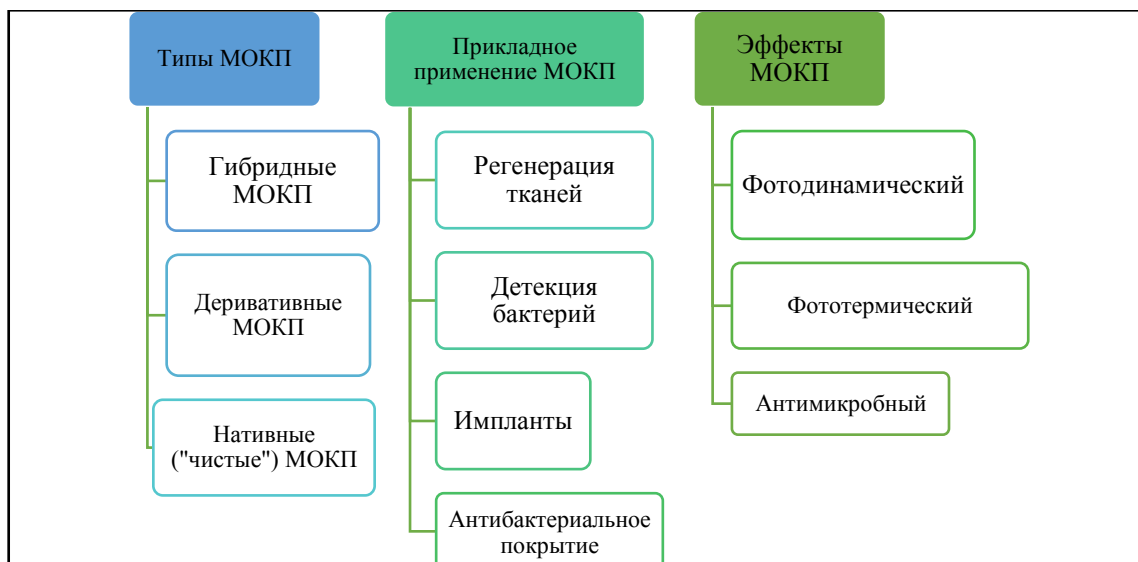


Рисунок 3. Классификация металлорганических каркасных полимеров по составу, прикладному применению и механизму действия в отношении к антибактериальной активности
 Figure 3. Classification of metalorganic framework polymers by composition, application, and mechanism of action in relation to antibacterial activity

Испытание нанокompозита $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAA}@\text{ZIF-8}$ с загруженным в него ципрофлоксацином позволило добиться высвобождения антибиотика в физиологических концентрациях, обеспечив более высокую антибактериальную активность по сравнению со свободной фракцией действующего вещества в отношении штаммов *E. coli* и *St. aureus* [16]. Схожие данные были получены в отношении гентамицина, инкапсулированного в железосодержащие и цирконийсодержащие ($\text{UiO-66}(\text{Zr})\text{COOH}$) МОКП. Оптимальные показатели высвобождения последнего определили снижение цитотоксических свойств в отношении клеточных культур эукариот, что предполагает возможное безопасное применение *in vivo* [17]. Подход к преодолению резистентности или снижению дозы вводимого антибактериального агента в эксперименте также достигается за счет применения наночастиц на основе оксидов других металлов [18, 19]. Для МОКП показана собственная бактерицидная активность. Так, в отношении грамотрицательных штаммов бактерий (*E. coli*, *Kl. pneumonia*, *St. aureus*, *St. saprophyticus*) наибольшим целевым действием обладал МОКП на основе $[\text{Ba}(\text{H}_2\text{btec})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ [20]. Борьба с бактериями со множественной лекарственной устойчивостью путем изолированного применения наночастиц детально рассмотрена в обзоре P. V. Baptista с соавт. [21], где было также отмечено, что основной проблемой широкого внедрения данной технологии остаются вопросы малого объема исследований влияния наночастиц на здоровье человека, а также дороговизна реагентов [21]. В работе A. Paunkov с соавт. [22] прослежено влияние МОКП на транспорт ионов железа без корреляции с активностью пируват-ферредоксиноксидоредуктазы (PFOR) и уровнем резистентности к метронидазолу среди штаммов *B. fragilis*. В условиях обеднения среды ионами железа также было показано отсутствие влияния на штаммы с генами *nimA*, что подкрепляет предположения об иных механизмах бактериостатической активности МОКП. Отмеченные обстоятельства могут быть весьма полезны при разработке на основе МОКП систем адресной доставки антибиотиков против штаммов с известными детерминантами резистентности [22]. Последний же подход поможет решить такие вопросы, как создание максимально высокой концентрации внутри бактериальной клетки, дозированное высвобождение препарата, целевая доставка в микробную клетку внутриклеточных паразитов [23].

На рисунке 4 отображены процессы взаимодействия антибактериальных препаратов, защищенных наночастицами, с бактериальными клетками: прямое взаимодействие со стенкой бактериальной клетки (1.1, 1.2); ингибирование образования биопленки (2); запуск как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов хозяина (3.1, 3.2); образование активных форм кислорода (АФК) (4.1, 4.2); индукция внутриклеточных эффектов – взаимодействие с ДНК и/или белками (5.1–5.3).

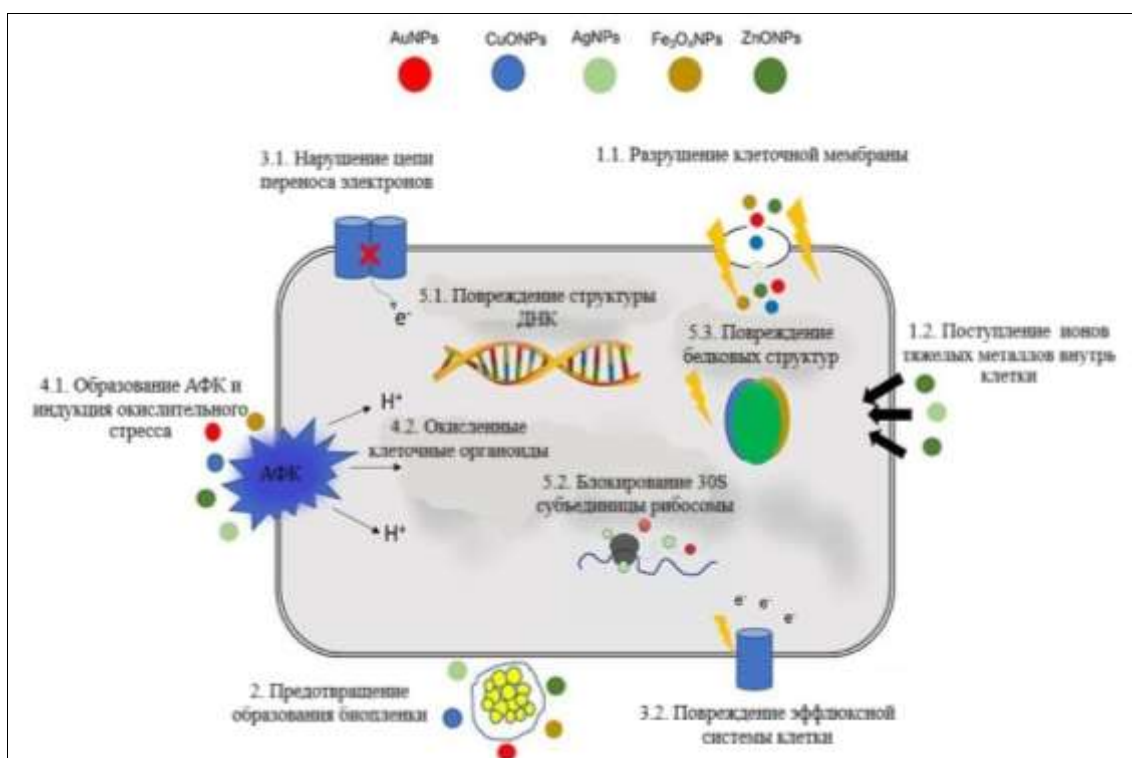


Рисунок 4. Варианты взаимодействия наночастиц с бактериальной клеткой.

Примечание: NP – наночастица (НЧ, англ. – nanoparticle (NP)); AuNP – золотые НЧ; CuONP – оксидные НЧ меди; AgNP – серебряные НЧ; Fe₃O₄ NP – оксидные НЧ железа; ZnONP – оксидные НЧ цинка; АФК – активные формы кислорода

Figure 4. Variants of interaction of nanoparticles with a bacterial cell.

Note: NP – nanoparticle (NP); AuNP – gold nanoparticles; CuONP – copper oxide nanoparticles; AgNP – silver nanoparticles; Fe₃O₄ NP – iron oxide nanoparticles; ZnONP – zinc oxide nanoparticles; ROS – reactive oxygen species

В настоящее время в качестве форм для инкапсуляции предлагаются липосомальные, твердо-липидные НЧ, полимерные мицеллы, дендримерные НЧ, неорганические каркасные соединения [24–28]. Так, эффективная доставка в желудок или тонкую кишку при длительном высвобождении метронидазола (до 84 ч) была достигнута при использовании бионаноконструктивных гранул на основе хитозана и оксида графена [29]. Показано, что наносистемы на основе комплексообразующих циклодекстринов (ЦД) повышают растворимость метронидазола от 3,7 до 35,1 раза и выше, а сочетание с N-диэтилглицинатаметронидазолом может увеличивать его растворимость в 29,1 раз. Сочетание ЦД с галогенами еще больше увеличивает биодоступность, что было апробировано при лечении трипаносомоза. Добавление растворов витаминов С, РР и В6 позволяет существенно повысить растворимость метронидазола, а также улучшить его основной эффект, снизить побочные реакции. Продление эффекта действия метронидазола было достигнуто при комбинировании его с поливинилпирролидоном, сополимером стирола с малеиновым ангидридом, сополимером эфиров акриловой и метакриловой кислот, блок-сополимера 20 % полиэтиленоксида, каррагинана, композиции на основе глициратов кремния Si(C₃H₇O₃)₄·xC₃H₈O₃. Высокой транскутанной активности при применении в стоматологической практике добились сочетанием метронидазола с диметилдиглицероксисиланом (CH₃)₂Si(C₃H₇O₃)₂·C₃H₈O₃), а также искусственными гидроксипатитами. Высвобождения препарата в конкретном локусе можно достичь путем использования наночастиц некрахмальных полисахаридов: пектина, альгиновой кислоты, хитозана и их химических модификаций [30].

Несмотря на значительное количество комбинаций антибактериального средства с биоорганическими соединениями существует потребность в более существенной модуляции эффектов препарата. Поэтому определенный пул исследований посвящен изучению свойств метронидазола и носителей на основе металлокаркасов. Значительный диапазон нанотранспортных свойств и пролонгация фармакологического эффекта были продемонстрированы МОКП на основе цинка. Его применение обеспечило высокую долю высвобождения метронидазола в моделях кислотно-щелочной среды желудка и кишечника [31].

Применение наноструктурных материалов позволяет не только обеспечивать доставку лекарственных средств в место приложения, но и обеспечивать преодоление резистоста микроорганизмов, о чем свидетельствует ряд исследований. Постановка диско-диффузионного теста на чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, *St. aureus* с никеле-кобальтовым MOF, содержащим метронидазол и оксид азота (II) – NO, показала его значительную бактерицидную активность. Кроме того, отмечалось удлинение активности во времени – до 10 дней, отсутствие NO при загрузке препарата в МОКП существенно снижало бактерицидную активность системы [32]. В ходе исследования медьсодержащих МОКП М-СРО-27 и HKUST-1, заполненных метронидазолом против штаммов *P. aeruginosa* (PAO1, Pa058) и *St. aureus* (DSMZ11729), показано существенное увеличение активности в несколько раз против изолированного применения МОКП или метронидазола. Вместе с тем результаты тестирования на цитотоксичность (на культурах клеток дермальных фибробластов и эритроцитах) обнаруживают необходимость изучения хронического токсического действия металлов и линкеров на организм эукариот. Отмечено небольшое терапевтическое окно для ряда МОКП, однако эти матрицы рекомендовано использовать в качестве пленчатого покрытия венозных катетеров [32].

Широкое применение метронидазола в клинической практике на фоне достаточной эффективности позволяет успешно использовать его на протяжении десятилетий. Однако, несмотря на значительное количество молекулярно-генетических и фармакологических исследований, проблема антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов к метронидазолу остается актуальной и требует систематизации и уточнения отдельных вопросов. Преодоление факторов антибиотикорезистентности изолятов в отношении клинически эффективных и безопасных по отношению к пациенту препаратов остается одной из важнейших проблем фармакологии. Наряду с поиском и разработкой новых классов и типов веществ, проявляющих антибактериальную активность, перспективным направлением является попытка использования нанотехнологий для усиления действия уже известных субстанций. МОКП сегодня по праву можно отнести к перспективному классу соединений, проявляющих широкий спектр свойств, в частности – антимикробную активность, способность к инкапсуляции, направленному транспорту и высвобождению веществ. Однако безопасность применения *in vivo* у биологических объектов, подбор пула идеальных МОКП для медико-биологического применения во многом относятся к спектру нерешенных задач, требующих проработки. Анализ существующей информации диктует необходимость системных исследований, выработку единой методологии оценки пригодности наноструктур к использованию в различных целях, включая задачи преодоления лекарственной антибиотикорезистентности.

Выводы:

1. Постоянное расширение механизмов резистентности к метронидазолу у штаммов бактерий и простейших и сложность их экспериментального моделирования *in vitro* являются значимой проблемой в борьбе с динамическим нарастанием устойчивости к данному препарату.
2. Воздействие на процессы, регулирующие окисление прометаболита (метронидазола) в клетке бактерии, является основой для сохранения лекарственной чувствительности и дальнейшему применению препарата во врачебной практике.
3. Металлорганические каркасные полимеры позволяют адресно высвобождать значительное количество антибактериального препарата в целевом локусе и обеспечивать необходимую внутриклеточную биодоступность.
4. Использование нанотехнологий при повышении фармакологического эффекта антибактериальных средств позволит выработать эффективную линию защиты в борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью в популяции микробиоты.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, анализ данных публикаций, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dhand A., Snyderman D. R. Mechanism of Resistance in Metronidazole // *Antimicrobial Drug Resistance. Infectious Disease* / eds D. L. Mayers, S. A. Lerner, M. Oullette, J. D. Sobel. Humana Press, 2009. 692 p. doi: 10.1007/978-1-59745-180-2_19.
2. Smith A. Metronidazole resistance: a hidden epidemic? // *British Dental Journal*. 2018. Vol. 224, no. 6. P. 403–404. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.221.
3. Leiros H. K., Kozielski-Stuhrmann S., Kapp U., Terradot L., Leonard G. A., McSweeney S. M. Structural basis of 5-nitroimidazole antibiotic resistance: the crystal structure of NimA from *Deinococcus radiodurans* // *The Journal of biological chemistry*. 2004. Vol. 279, no. 53. P. 55840–55849.
4. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review // *Anaerobe*. 2019. Vol. 55. P. 40–53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
5. Wang B., Powell S. M., Hessami N., Najaf F. Z., Thomas L. M., Karr E. A., West A. H., Richter-Addo G. B. Crystal structures of two nitroreductases from hypervirulent *Clostridium difficile* and functionally related interactions with the antibiotic metronidazole // *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2016. Vol. 60. P. 32–39. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.003.
6. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee S. J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018. Vol. 66, no. 7. P. 987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149.
7. Doan T. H., Bernet-Camard M. F., Hoys S., Janoir C., Péchiné S. Impact of Subinhibitory Concentrations of Metronidazole on Morphology, Motility, Biofilm Formation and Colonization of *Clostridioides difficile* // *Antibiotics (Basel)*. 2022. Vol. 11, no. 5. P. 624. doi: 10.3390/antibiotics11050624.
8. Yeom J., Imlay J. A., Park W. Iron homeostasis affects antibiotic-mediated cell death in *Pseudomonas* species // *The Journal of biological chemistry*. 2010. Vol. 285, no. 29. P. 22689–22695. doi: 10.1074/jbc.M110.127456.
9. Xu T., Zhou F., Wang L., Wu S., Huang H. Metronidazole-resistant *Clostridioides difficile*: genomic and transcriptomic traits acquired under in-vitro metronidazole induction // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022. Vol. 59, no. 5. P. 106570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106570.
10. Deshpande A., Wu X., Huo W., Palmer K. L., Hurdle J. G. Chromosomal Resistance to Metronidazole in *Clostridioides difficile* Can Be Mediated by Epistasis between Iron Homeostasis and Oxidoreductases // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. Vol. 64, no. 8. P. e00415–00420. doi: 10.1128/AAC.00415-20.
11. Freeman J., Vernon J., Pilling S., Morris K., Nicholson S., Shearman S., Longshaw C., Wilcox M. H. The CloSER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014 // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, no. 7. P. 724–731. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.008.
12. Ghotaslou R., Bannazadeh Baghi H., Alizadeh N., Yekani M., Arbabi S., Memar M. Y. Mechanisms of *Bacteroides fragilis* resistance to metronidazole // *Infection, Genetics and Evolution*. 2018. Vol. 64. P. 156–163. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.020.
13. Boyanova L., Markovska R., Mitov I. Multidrug resistance in anaerobes // *Future Microbiology*. 2019. Vol. 14. P. 1055–1064. doi: 10.2217/fmb-2019-0132.
14. Tan T. Y., Ng L. S., Kwang L. L., Rao S., Eng L. C. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteremia in an acute care hospital // *Anaerobe*. 2017. Vol. 43. P. 69–74. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.11.009.
15. Yan L., Gopal A., Kashif S., Hazelton P., Lan M., Zhang W., Chen X. Metal organic frameworks for antibacterial applications // *Chemical Engineering Journal*. 2022. Vol. 435, no. 2. P. 134975. doi: 10.1016/j.cej.2022.134975.
16. Esfahanian M., Ghasemzadeh M. A., Razavian S. M. H. Synthesis, identification and application of the novel metal-organic framework Fe₃O₄@PAA@ZIF-8 for the drug delivery of ciprofloxacin and investigation of antibacterial activity // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019. Vol. 47, no. 1. P. 2024–2030. doi: 10.1080/21691401.2019.1617729.
17. Unamuno X., Imbuluzqueta E., Salles F., Horcajada P., Blanco-Prieto M. J. Biocompatible porous metal-organic framework nanoparticles based on Fe or Zr for gentamicin vectorization // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. Vol. 132. P. 11–18. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.08.013.
18. Chavan C., Kamble S., Murthy A. V. R., Kale S. N. Ampicillin-mediated functionalized gold nanoparticles against ampicillin-resistant bacteria: strategy, preparation and interaction studies // *Nanotechnology*. 2020. Vol. 31, no. 21. P. 215604. doi: 10.1088/1361-6528/ab72b4.
19. Tang H., Zhou H., Zhang R. Antibiotic Resistance and Mechanisms of Pathogenic Bacteria in Tubo- Ovarian Abscess // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022. Vol. 12. P. 958210. doi: 10.3389/fcimb.2022.958210.
20. Aghaee M., Alishahi M. A., Manteghi F. Antimicrobial Activity of Ba-MOF // *Chemistry Proceedings*. 2022. Vol. 12, no. 1. P. 75. doi: 10.3390/ecsoc-26-13725.

21. Baptista P. V., McCusker M. P., Carvalho A., Ferreira D. A., Mohan N., Martins M., Fernandes A. R. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria – “A battle of the titans” // *Frontiers In Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 1441. doi: 10.3389/fmicb.2018.01441.
22. Paunkov A., Sóni J., Leitsch D. Modulation of Iron Import and Metronidazole Resistance in *Bacteroides fragilis* Harboring a nimA Gene // *Frontiers in microbiology*. 2022. Vol. 13. P. 898453. doi: 10.3389/fmicb.2022.898453.
23. Wang L., Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future // *International journal of nanomedicine*. 2017. Vol. 12. P. 1227–1249. doi: 10.2147/IJN.S121956.
24. Daeihamed M., Dadashzadeh S., Haeri A., Akhlaghi M. F. Potential of liposomes for enhancement of oral drug absorption // *Current drug delivery*. 2016. Vol. 14, no. 2. P. 852. doi: 10.2174/1567201813666160115125756.
25. Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application // *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015. Vol. 5, no. 3. P. 305–313. doi: 10.15171/apb.2015.043.
26. Thukral D. K., Dumoga S., Mishra A. K. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery // *Current drug delivery*. 2014. Vol. 11, no. 6. P. 771–791.
27. Abed N., Couvreur P. Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014. Vol. 43, no. 6. P. 485–496.
28. Liu Y., Tee J. K., Chiu G. N. Dendrimers in oral drug delivery application: current explorations, toxicity issues and strategies for improvement // *Current pharmaceutical design*. 2015. Vol. 21, no. 19. P. 2629–2642.
29. Kumar G., Chaudhary K., Mogha N. K., Kant A., Masram D. T. Extended Release of Metronidazole Drug Using Chitosan/Graphene Oxide Bionanocomposite Beads as the Drug Carrier // *ACS Omega*. 2021. Vol. 6, no. 31. P. 20433–20444. doi: 10.1021/acsomega.1c02422.
30. Ялкаев А. Г., Катаев В. А., Кильдияров Ф. Х. Лекарственные формы метронидазола с модифицируемым высвобождением // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9, № 6. С. 112–115.
31. Kumar G., Kant A., Kumar M., Masram D.T. Synthesis, characterizations and kinetic study of metal organic framework nanocomposite excipient used as extended release delivery vehicle for an antibiotic drug // *Inorganica Chimica Acta*. 2019. Vol. 496. P. 119036. doi: 10.1016/j.ica.2019.119036.
32. McKinlay A. C., Allan P., Renouf C. L., Duncan M. J., Wheatley P. S., Warrender S. J., Dawson D. M., Ashbrook S. E., Gil B., Marszalek B., Düren T., Williams J. J., Charrier C., Mercer D. K., Teat S. J., Morris R. E. Multitargeted delivery of multiple therapeutic agents from metal-organic frameworks // *APL Materials*. 2014. Vol. 2, no. 12. P. 124108. doi: 10.1063/1.4903290.

References

1. Dhand A., Snyderman D. R. Mechanism of Resistance in Metronidazole // *Antimicrobial Drug Resistance. Infectious Disease*. Ed. by D. L. Mayers, S. A. Lerner, M. Oullette, J. D. Sobel. Humana Press; 2009: 692 p. doi: 10.1007/978-1-59745-180-2_19.
2. Smith A. Metronidazole resistance: a hidden epidemic? *British Dental Journal*. 2018; 224 (6): 403–404. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.221.
3. Leiros H. K., Kozielski-Stuhrmann S., Kapp U., Terradot L., Leonard G. A., McSweeney S. M. Structural basis of 5-nitroimidazole antibiotic resistance: the crystal structure of NimA from *Deinococcus radiodurans*. *The Journal of biological chemistry*. 2004; 279 (53): 55840–55849.
4. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. *Anaerobe*. 2019; 55: 40–53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
5. Wang B., Powell S. M., Hessami N., Najjar F. Z., Thomas L. M., Karr E. A., West A. H., Richter-Addo G. B. Crystal structures of two nitroreductases from hypervirulent *Clostridium difficile* and functionally related interactions with the antibiotic metronidazole. *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2016; 60: 32–39. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.003.
6. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garvey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018; 66 (7): 987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149.
7. Doan T. H., Bernet-Camard M. F., Hoys S., Janoir C., Péchiné S. Impact of Subinhibitory Concentrations of Metronidazole on Morphology, Motility, Biofilm Formation and Colonization of *Clostridioides difficile*. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (5): 624. doi: 10.3390/antibiotics11050624.
8. Yeom J., Imlay J. A., Park W. Iron homeostasis affects antibiotic-mediated cell death in *Pseudomonas* species. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285 (29): 22689–22695. doi: 10.1074/jbc.M110.127456.
9. Xu T., Zhou F., Wang L., Wu S., Huang H. Metronidazole-resistant *Clostridioides difficile*: genomic and transcriptomic traits acquired under in-vitro metronidazole induction. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022; 59 (5): 106570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106570.

10. Deshpande A., Wu X., Huo W., Palmer K. L., Hurdle J. G. Chromosomal Resistance to Metronidazole in *Clostridioides difficile* Can Be Mediated by Epistasis between Iron Homeostasis and Oxidoreductases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020; 64 (8): e00415–00420. doi: 10.1128/AAC.00415-20.
11. Freeman J., Vernon J., Pilling S., Morris K., Nicholson S., Shearman S., Longshaw C., Wilcox M. H. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24 (7): 724–731. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.008.
12. Ghotaslou R., Bannazadeh Baghi H., Alizadeh N., Yekani M., Arbabi S., Memar M. Y., Mechanisms of *Bacteroides fragilis* resistance to metronidazole. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018; 64: 156–163. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.020.
13. Boyanova L., Markovska R., Mitov I. Multidrug resistance in anaerobes. *Future Microbiology*. 2019; 14: 1055–1064. doi: 10.2217/fmb-2019-0132.
14. Tan T. Y., Ng L. S., Kwang L. L., Rao S., Eng L. C. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteremia in an acute care hospital. *Anaerobe*. 2017; 43: 69–74. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.11.009.
15. Yan L., Gopal A., Kashif S., Hazelton P., Lan M., Zhang W., Chen X. Metal organic frameworks for antibacterial applications. *Chemical Engineering Journal*. 2022; 435 (2): 134975. doi: 10.1016/j.cej.2022.134975.
16. Esfahanian M., Ghasemzadeh M. A., Razavian S. M. H. Synthesis, identification and application of the novel metal-organic framework Fe₃O₄@PAA@ZIF-8 for the drug delivery of ciprofloxacin and investigation of antibacterial activity. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47 (1): 2024–2030. doi: 10.1080/21691401.2019.1617729.
17. Unamuno X., Imbuluzqueta E., Salles F., Horcajada P., Blanco-Prieto M. J. Biocompatible porous metal-organic framework nanoparticles based on Fe or Zr for gentamicin vectorization. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2018; 132: 11–18. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.08.013.
18. Chavan C., Kamble S., Murthy A. V. R., Kale S. N. Ampicillin-mediated functionalized gold nanoparticles against ampicillin-resistant bacteria: strategy, preparation and interaction studies. *Nanotechnology*. 2020; 31 (21): 215604. doi: 10.1088/1361-6528/ab72b4.
19. Tang H., Zhou H., Zhang R. Antibiotic Resistance and Mechanisms of Pathogenic Bacteria in Tubo- Ovarian Abscess. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022; 12: 958210. doi: 10.3389/fcimb.2022.958210.
20. Aghaee M., Alishahi M.A., Manteghi F. Antimicrobial Activity of Ba-MOF. *Chemistry Proceedings*. 2022; 12 (1): 75. doi: 10.3390/ecsoc-26-13725.
21. Baptista P. V., McCusker M. P., Carvalho A., Ferreira D. A., Mohan N., Martins M., Fernandes A. R. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria – “A battle of the titans”. *Frontiers In Microbiology*. 2018; 9: 1441. doi: 10.3389/fmicb.2018.01441.
22. Paunkov A., SÓki J., Leitsch D. Modulation of Iron Import and Metronidazole Resistance in *Bacteroides fragilis* Harboring a nimA Gene. *Frontiers in microbiology*. 2022; 13: 898453. doi: 10.3389/fmicb.2022.898453.
23. Wang L., Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International journal of nanomedicine*. 2017; 12: 1227-1249. doi: 10.2147/IJN.S121956.
24. Daeihamed M., Dadashzadeh S., Haeri A., Akhlaghi M. F. Potential of liposomes for enhancement of oral drug absorption. *Current drug delivery*. 2016; 14 (2): 852. doi: 10.2174/1567201813666160115125756.
25. Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015; 5 (3): 305–313. doi: 10.15171/apb.2015.043.
26. Thukral D. K., Dumoga S., Mishra A. K. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery. *Current drug delivery*. 2014; 11 (6): 771–791.
27. Abed N., Couvreur P. Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43 (6): 485–496.
28. Liu Y., Tee J. K., Chiu G. N. Dendrimers in oral drug delivery application: current explorations, toxicity issues and strategies for improvement. *Current pharmaceutical design*. 2015; 21 (19): 2629–2642.
29. Kumar G., Chaudhary K., Mogha N. K., Kant A., Masram D. T. Extended Release of Metronidazole Drug Using Chitosan/Graphene Oxide Bionanocomposite Beads as the Drug Carrier. *ACS Omega*. 2021; 6 (31): 20433–20444. doi: 10.1021/acsomega.1c02422.
30. Yalkaev A. G., Kataev V. A., Kildiyarov F. Kh. Metronidazole-based dosage forms with modified release. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2014; 9 (6): 112–115 (In Russ.).
31. Kumar G., Kant A., Kumar M., Masram D.T. Synthesis, characterizations and kinetic study of metal organic framework nanocomposite excipient used as extended release delivery vehicle for an antibiotic drug. *Inorganica Chimica Acta*. 2019; 496: 119036. doi: 10.1016/j.ica.2019.119036.
32. McKinlay A. C., Allan P., Renouf C. L., Duncan M. J., Wheatley P. S., Warrender S. J., Dawson D. M., Ashbrook S. E., Gil B., Marszalek B., Dürren T., Williams J. J., Charrier C., Mercer D. K., Teat S. J., Morris R. E. Multitargeted delivery of multiple therapeutic agents from metal-organic frameworks. *APL Materials*. 2014; 2 (12): 124108. doi: 10.1063/1.4903290.

Информация об авторах

Е. Е. Круглов, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры клинической медицины, Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6955-1025, e-mail: krugegr@rambler.ru;

М. А. Юдин, доктор медицинских наук, профессор, начальник центра, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5646-0880, e-mail: gniiivm_2@mil.ru;

А. Г. Анохин, кандидат медицинских наук, начальник управления, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0001-7342-7721, e-mail: gniiivm_2@mil.ru.

Information about the authors

E. E. Kruglov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, State Research and Testing Military Medical Institute, St. Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Clinical Medicine at Reaviz University, St. Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-6955-1025, e-mail: krugegr@rambler.ru;

M. A. Yudin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center, State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-5646-0880, e-mail: gniiivm_2@mil.ru;

A. G. Anohin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0001-7342-7721, e-mail: gniiivm_2@mil.ru.

Статья поступила в редакцию 14.03.2025; одобрена после рецензирования 26.09.2025; принята к публикации 10.10.2025.

The article was submitted 14.03.2025; approved after reviewing 26.09.2025; accepted for publication 10.10.2025.