

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ОБЫЧНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Т. К. А. Пинто¹, А. Банерджи², П. А. Назаров³ ✉

¹ Институт Микробиологии им. Пауло де Гоэша, Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия

² Отделение биологических наук и биоинжиниринга, Индийский технологический институт, Мумбай, Индия

³ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В связи с тем, что наиболее распространенные патогены постоянно эволюционируют, приобретая устойчивость ко все большему числу антибиотиков, в настоящее время существует острая потребность в новых антимикробных препаратах и стратегиях лечения инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными бактериями. Хотя в понимании патогенеза подобных инфекций удалось значительно продвинуться, стратегий для борьбы с ними не так много. Недавно было показано, что SkQ1, антиоксидант и антибиотик на основе трифенилфосфония, воздействующий на митохондрии, эффективен в отношении грамположительных лабораторных штаммов, включая *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *Mycobacterium sp.* Более того, SkQ1 также показал эффективность в отношении грамотрицательных штаммов за исключением *Escherichia coli*. Механизм бактерицидного действия трифенилфосфониевых соединений можно объяснить их способностью вызывать нарушения энергетического обмена у бактерий за счет резкого снижения мембранного потенциала путем стимуляции протонотранспортного разобщения. На текущий момент случаи устойчивости к SkQ1 среди грамположительных бактерий не зафиксированы, поэтому антимикробные препараты на основе трифенилфосфония могут быть эффективно использованы для борьбы с планктонными и сессильными клиническими штаммами, нечувствительными к обычным антибиотикам.

Ключевые слова: трифенилфосфоний, протонотранспортер, бактерии, устойчивость к антибиотикам, клинические штаммы, потенциал мембраны, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*

Благодарности: авторы благодарят доктора биологических наук Ю. Н. Антоненко и кандидата биологических наук М. В. Скулачева за ценные критические замечания и обсуждение этой работы.

✉ **Для корреспонденции:** Назаров Павел Александрович
ул. Наримановская, д. 22, к. 3, кв. 264, г. Москва, 107564; nazarovpa@gmail.com

Статья получена: 23.01.2018 **Статья принята к печати:** 01.02.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.003

TRIPHENYL PHOSPHONIUM-BASED SUBSTANCES ARE ALTERNATIVES TO COMMON ANTIBIOTICS

Pinto TCA¹, Banerjee A², Nazarov PA³ ✉

¹ Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

² Department of Biosciences & Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai, India

³ Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

There is an urgent need for new antimicrobial and therapeutic strategies to deal with the ever evolving antimicrobial resistance among the most prevalent bacterial pathogens. Infections due to virulent bacteria remain significant causes of morbidity and mortality despite progress in antimicrobial therapy, primarily because of the increasing of antimicrobial resistance levels among such group of bacteria. Despite significant advances in the understanding of the pathogenesis of infection due to these organisms, there are only limited strategies to prevent infection. Recently it was reported that SkQ1, triphenyl phosphonium-based mitochondria-targeted antioxidant and antibiotic, effectively kills all tested Gram-positive laboratory strains including of *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium sp.* Moreover, SkQ1 demonstrated effectiveness towards Gram-negative strains too, except *Escherichia coli*. The mechanism of the bactericidal action of TPP-based antibiotics could be also described by its ability to suppress bacterial bioenergetics by collapsing membrane potential through activation of protonophorous uncoupling. To this date, there are no reports of resistance to SkQ1 among Gram-positive strains; therefore, triphenyl phosphonium-based antibacterial agents would be effective towards planktonic and sessile cells of clinical resistant strains.

Keywords: triphenyl phosphonium, protonophore, bacteria, antibiotic resistance, clinical strains, membrane potential, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*

Acknowledgement: we are grateful to Dr. Y. N. Antonenko and Dr. M. V. Skulachev for critical reading and helpful discussion of the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel Nazarov
ul. Narimanovskaya, d. 22, k. 3, kv. 294, Moscow, Russia, 107564; nazarovpa@gmail.com

Received: 23.01.2018 **Accepted:** 01.02.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.003

Устойчивость бактерий к антимикробным препаратам — серьезный вызов для современного здравоохранения. Систематическое злоупотребление антибиотиками в медицине и пищевой промышленности ставит под угрозу население всех стран. Необходимы решительные и безотлагательные меры глобального масштаба, иначе человечество рискует оказаться на пороге нового времени, в котором обычная и незначительная инфекция может вновь оказаться смертельной [1].

Из-за повсеместно наблюдаемой устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам вариантов лечения бактериальных инфекций становится все меньше. Бактериальная резистентность сказывается на всех аспектах здоровья. Последствия инфекции, вызываемой резистентными штаммами, могут быть крайне тяжелыми.

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала список устойчивых к антибиотикам «приоритетных патогенов» [2], который должен был стать ориентиром в деле разработки новых препаратов против существующих инфекций. Угрожающей становится ситуация с грамположительными бактериями *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*, вызывающими как внебольничные, так и госпитальные инфекции. Эти бактерии, которые в принципе являются нормальными компонентами животной и человеческой микрофлоры, обладают широким спектром вирулентных факторов, обеспечивающих успешную колонизацию хозяина и помогающих бактериям защищаться от иммунного ответа. Одним из факторов вирулентности, способствующим развитию инфекции, является способность бактерий формировать биопленки на органических (кости, сердечный клапан) и синтетических (катетеры, протезы или иные медицинские приспособления) поверхностях [3–5]. Биопленки — это оседлые (сессильные) сообщества микроорганизмов, которые прочно прикрепляются к поверхности и/или другим клеткам и встраиваются в защитный внеклеточный полимерный матрикс. В процессе формирования биопленок микроорганизмы претерпевают ряд фенотипических изменений, включая потерю подвижности, снижение скорости роста, усиление способности к адгезии и устойчивость к антибиотикам и иммунному ответу [6]. Таким образом, бактериальные биопленки могут быть ассоциированы с хроническими или рецидивирующими инфекциями. Способность формировать биопленки и быстро приобретать устойчивость к антибиотикам, наблюдаемая у некоторых штаммов *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *E. faecium*, значительно сужает круг возможных вариантов лечения вызываемых ими инфекций. В связи с этим разработка новых терапевтических подходов становится необходимостью.

Staphylococcus aureus

Золотистый стафилококк — это опасный патоген, основной возбудитель инфекций мягких тканей, а также гемоконтактных и девайс-ассоциированных инфекций у взрослых и детей. На данный момент *S. aureus* является самым распространенным патогеном, присутствующим в отделениях интенсивной терапии в США [7]. Кроме того, *S. aureus* — второй по частоте встречаемости возбудитель инфекций, регистрируемых у амбулаторных больных [8]. В то же время у 20 % населения он обитает на коже и в ноздрях, не вызывая клинических симптомов [9]. Инфицированию стафилококком способствуют нарушение целостности слизистой или кожных покровов, наличие

имплантатов, хирургическое вмешательство, гемодиализ и ослабленный иммунитет. Устойчивость изолятов золотистого стафилококка к антибиотикам, в частности, к метициллину, является актуальной проблемой в современном здравоохранении, поскольку она затрудняет лечение и профилактику стафилококковых инфекций. С момента первых сообщений о метициллин-устойчивом (MRSA) штамме в 1960-х гг. количество новых случаев инфицирования этим патогеном неуклонно растет. MRSA обнаруживается почти в 50 % случаев всех нозокомиальных инфекций, вызванных золотистым стафилококком, в частности, развивающихся на прооперированных участках тела или ассоциированных с применением мочевых катетеров. Устойчивость к метициллину и прочим бета-лактамам — следствие приобретения патогеном генной кассеты *meсA*, которая приводит к некоторым изменениям в пенициллин-связывающих белках клеточной стенки [10]. В контексте антибиотикорезистентности большое беспокойство вызывает недавнее появление штаммов *S. aureus*, устойчивых к ванкомицину (VRSA) или обладающих сниженной чувствительностью к нему (VISA). За период с 2004 по 2009 гг. доля штаммов, устойчивых к метициллину, обладающих при этом сниженной чувствительностью к ванкомицину, увеличилась почти вдвое [11].

Enterococcus sp.

В последние десятилетия значительно возросла клиническая значимость энтерококков как возбудителей нозокомиальных инфекций. Энтерококк — третий по распространенности в больничных отделениях условно-патогенный микроорганизм, на долю которого приходится около 12 % всех госпитальных инфекций [12]. При этом *Enterococcus* является нормальным компонентом кишечной микрофлоры человека и животных. Из всех энтерококковых штаммов, колонизирующих и инфицирующих человека, основная доля приходится на *E. faecalis* и *E. faecium*. Изоляты энтерококка часто имеют множественную устойчивость к антимикробным препаратам. Учитывая высокую способность патогена к диссеминации, особенно критичной представляется его устойчивость к ванкомицину [13]. Она наиболее типична для *E. faecium* и опосредуется приобретением группы генов, составляющих кластер *van*. Эти гены расположены на транспозоне и кодируют модификацию клеточной стенки, которая приводит к снижению сродства к ванкомицину. Важно, что изоляты штаммов энтерококка, нечувствительных к ванкомицину (VRE), являются резервуарами генов антимикробной устойчивости, которые могут передаваться другим видам, включая *S. aureus*. Так, штаммы стафилококка со сниженной чувствительностью к ванкомицину получили кластер *van* от изолятов энтерококка [14]. Примерно у 8 % пациентов, колонизированных ванкомицин-резистентным патогеном, инфекция развивается во время пребывания в больнице [15]; смертность от подобных инфекций остается высокой, варьируя от 13 до 46 % [16]. Штаммы VRE обычно ассоциируют с инфекциями брюшной полости, кожи, мягких тканей, мочевыводящих путей, крови и эндокардитами. Часто инфекцию переносят медицинские работники. Заразившись однажды, пациент может страдать от инфекции в течение всей жизни. Примерно треть известных случаев заражения энтерококками связана со штаммами, устойчивыми к ванкомицину. Поэтому эффективность терапии существующими антимикробными препаратами в данном случае является сомнительной, что выводит на

первый план необходимость мер по предотвращению передачи этого патогена.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae, или пневмококк, является клинически значимым патогеном человека, ведущей причиной внебольничных пневмоний и одним из основных возбудителей бактериального менингита. Этот микроорганизм может бессимптомно обитать в носоглотке здоровых людей, но при попадании в мозг, легкие, кровотока и прочие стерильные органы может вызвать серьезные поражения, особенно у пожилых людей и маленьких детей, иммунитет которых ослаблен или не полностью сформирован. Нечувствительный к пенициллину пневмококк (PNSP) — один из самых опасных патогенов, угрожающий здоровью каждой нации [2, 17]. Рост числа изолятов PNSP с момента первоначального их обнаружения в 1960-х гг. вызывает серьезное беспокойство. Эти изоляты обычно устойчивы к бета-лактамам и возникают в результате мутаций в генах, кодирующих пенициллин-связывающий белок, за счет чего и уменьшается сродство этого белка к бета-лактамам. Кроме нечувствительных к бета-лактамам штаммов в последнее время в разных регионах мира регистрируют пневмококки, устойчивые к макролидам; они составляют до 40 % от всех пневмококковых изолятов, выделяемых у европейского населения [18] и более 70 % — от штаммов, распространенных в Азии. Устойчивость к макролидам в основном определяется изменениями на участке рибосомы, который является мишенью для antimicrobных препаратов, но также может возникать из-за модификации самого препарата или механизма его доставки [19]. Устойчивость *S. pneumoniae* к антибиотикам развилась во многом из-за повсеместного использования антибиотиков и применения пневмококковых конъюгированных вакцин.

Энергетический метаболизм бактерии — мишень для новых antimicrobных препаратов

Энергетический метаболизм привязан к клеточной мембране, которая функционирует как барьер, преобразующий энергию электрохимического градиента в чистую химическую энергию, удовлетворяющую потребностям клет-

ки. Электрохимический градиент протон-движущей силы (ПДС) необходим всем бактериям для поддержания самых разнообразных процессов, включая синтез АТФ и доставку питательных элементов из окружающей среды для роста и метаболической активности. Более того, выработка ПДС является эволюционно консервативным процессом, который наличествовал даже у последнего общего универсального предка (LUCA) [20, 21].

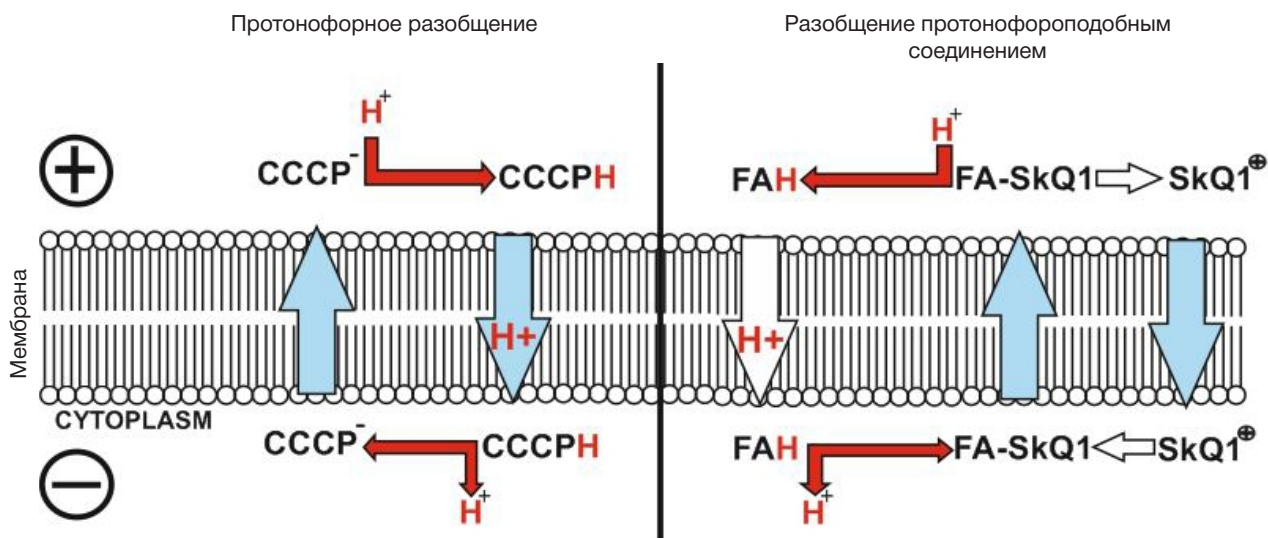
Некоторые химические соединения, включая грамицидин, могут разрушать мембрану, образуя в ней поры и, как следствие, снижая электрохимический градиент. Соединения, которые называются протонифорами, могут уменьшать градиент путем специфического связывания ионов водорода, участвующих в протонном цикле на мембране (рисунок, слева). Существует еще одна группа химических агентов, способных уменьшать градиент: это протонифороподобные соединения, переносящие через мембрану вещества, связывающие ионы водорода (рисунок, справа), например жирные кислоты [22].

В связи с вышесказанным энергетический метаболизм бактерий может стать хорошей мишенью для новых antimicrobных препаратов, стимулирующих холостые метаболические циклы, что предположительно не должно привести к развитию устойчивости, но будет эффективным в борьбе с резистентными к антибиотикам штаммами.

Соединения на основе трифенилфосфония

Четвертичные производные аммония и фосфония используются в качестве антисептиков и дезинфектантов уже не одно десятилетие [23–28]. Недавно были разработаны вещества, имеющие в своем составе антиоксидантную группу и компонент, воздействующий на митохондрии. Примером таких соединений являются конъюгированные с трифенилом фосфония убихинон (MitoQ) [29] и пластохинон (SkQ1) [30]. В недавних работах сообщается, что эти соединения успешно уничтожают бактерии *Bacillus subtilis* [31, 32]. Более того, SkQ1 показал свою эффективность в борьбе против некоторых грамотрицательных бактерий (за исключением *Escherichia coli*) и различных грамположительных видов, включая *S. aureus* и *Mycobacterium sp.*

Механизм бактерицидного действия антибиотика SkQ1 можно объяснить способностью последнего нарушать



Протонофорный цикл с участием протонофорного разобщителя CCCP, протонофороподобного соединения SkQ1 на основе трифенилфосфония и жирных кислот (FA)

энергетический обмен бактерии в результате протонного разобщения, которое приводит к резкому падению мембранного потенциала. В экспериментах *in silico* было обнаружено, что некоторые антибактериальные соединения, применяемые для лечения паразитарных инфекций, одновременно являются разобщителями энергетического метаболизма бактерий [33]. Более того, было показано, что триклозан, довольно распространенный антимикробный препарат широкого спектра действия, вызывает у бактерий коллапс мембранного потенциала и одновременно подавляет редуктазу еноил-ацил переносящего белка, которая является одним из ключевых участников синтеза жирных кислот у бактерий [34].

SkQ1 содержит не только эффективный антимикробный компонент, но и антиоксидантную часть, воздействующую на активные формы кислорода в митохондриях. Поэтому SkQ1 можно считать новым видом гибридного антибиотика двойного действия. Отсутствие токсичности этого вещества в дозе 1–2 μM для клеток человека и животных означает, что SkQ1 является безопасным антимикробным средством, которое, с одной стороны, унич-

тожает патоген, а с другой — способствует регенерации поврежденных клеток организма.

Подобные соединения могли бы применяться для лечения бактериальных инфекций, сопровождаемых формированием биопленок. На сегодняшний день нет никаких сообщений о развитии резистентности к SkQ1 и производным трифенилфосфония среди грамположительных микроорганизмов.

Выводы

Современный уровень знаний о механизмах развития бактериальной устойчивости к антибиотикам и о биоэнергетических процессах у бактерий позволяет предположить, что соединения на основе трифенилфосфония могут стать альтернативой в лечении инфекций, вызываемых резистентными к антибиотикам бактериями. Эти препараты олицетворяют новый подход к лечению бактериальных инфекций, который поможет победить устойчивость бактерий к антибиотикам и снизить уровень смертности от вызываемых ими инфекций.

Литература

- World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2015. 21 p. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
- World Health Organization [Internet]. c2018– [cited 2018 Jan] Antibiotic-resistant priority pathogens list. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.
- Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2003; 57: 677–701. DOI: 10.1146/annerev.micro.57.030502.090720.
- Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Sep; 69 Suppl 1: i25–7. DOI: 10.1093/jac/dku250.
- Chatterjee S, Maiti P, Dey R, Kundu A, Dey R. Biofilms on indwelling urologic devices: microbes and antimicrobial management prospect. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 Jan; 4 (1): 100–4. DOI: 10.4103/2141-9248.126612.
- Scherr TD, Heim CE, Morrison JM, Kielian T. Hiding in Plain Sight: Interplay between Staphylococcal Biofilms and Host Immunity. *Front Immunol.* 2014 Feb 5; 5: 37. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00037.
- Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1; 46 Suppl 5: S344–9. DOI: 10.1086/533590.
- Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006 Feb 9; 5: 2. DOI: 10.1186/1476-0711-5-2.
- Peacock S.J., de Silva I., Lowy F.D. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol.* 2001 Dec; 9 (12): 605–10.
- Goyal N, Miller A, Tripathi M, Parvizi J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): colonisation and pre-operative screening. *Bone Joint J.* 2013 Jan; 95-B (1): 4–9. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.27973.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004–2009. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Mar; 37 (3): 219–24. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.029.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Dawn M, Sievert DM et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (11): 996–1011.
- Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence.* 2012 Aug 15; 3 (5): 421–33. DOI: 10.4161/viru.21282.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002 Jul 5; 51 (26): 565–7.
- Nguyen GC, Leung W, Weizman AV. Increased risk of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) infection among patients hospitalized for inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun; 17 (6): 1338–42. DOI: 10.1002/ibd.21519.
- Whang DW, Miller LG, Partain NM, McKinnell JA. Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Oct; 57 (10): 5013–8. DOI: 10.1128/AAC.00714-13.
- Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z, Avery L., Coffin N., Dudeck MA. et al. Vital Signs: Estimated Effects of a Coordinated Approach for Action to Reduce Antibiotic-Resistant Infections in Health Care Facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 65 (26): 565–7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
- Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017 May; 24 (3): e361–9. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551.
- Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Biol Direct.* 2011; 6: 35. DOI: 10.1186/1745-6150-6-35.
- Sojo V, Pomiankowski A, Lane N. A Bioenergetic Basis for Membrane Divergence in Archaea and Bacteria. *PLoS Biol.* 2014 Aug 12; 12 (8): e1001926. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001926.
- Severin FF, Severina II, Antonenko YN, Rokitskaya TI, Cherepanov DA, Mokhova EN et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jan 12; 107 (2): 663–8. DOI: 10.1073/pnas.0910216107.
- Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 May; 38 (5): 945–52.

24. Pernak J, Jedraszczyk J, Krysiński J. [Quaternary ammonium- and phosphonium compounds against bacteria and fungi]. *Pharmazie*. 1987 Oct; 42 (10): 703–4. German.
25. Galkina I, Bakhtiyarova Y, Andriyashin V, Galkin V, Cherkasov R. Synthesis and Antimicrobial activities of phosphonium salts on basis of triphenylphosphine and 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl bromide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements*. 2013; 188: 15–8.
26. Listvan VN, Listvan VV, Malishevskaya AV, Deineka SY. [Benzyllic type triphenylphosphonium salts and their antimicrobial properties]. *Zhurnal organichnoy ta farmatsevtichnoy khimii*. 2008; 6 (24): 77–80. Ukrainian.
27. Martín-Rodríguez AJ, Babarro JM, Lahoz F, Sansón M, Martín VS, Norte M et al. From broad-spectrum biocides to quorum sensing disruptors and mussel repellents: antifouling profile of alkyltriphenylphosphonium salts. *PLoS One*. 2015 Apr 21; 10 (4): e0123652. DOI: 10.1371/journal.pone.0123652.
28. Nikitina EV, Zeldi MI, Pugachev MV, Sapozhnikov SV, Shtyrlin NV, Kuznetsova SV, et al. Antibacterial effects of quaternary bis-phosphonium and ammonium salts of pyridoxine on *Staphylococcus aureus* cells: A single base hitting two distinct targets? *World J Microbiol Biotechnol*. 2016 Jan; 32 (1): 5. DOI: 10.1007/s11274-015-1969-0.
29. Kelso GF, Porteous CM, Coulter CV, Hughes G, Porteous WK, Ledgerwood EC et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties. *J Biol Chem*. 2001 Feb 16; 276 (7): 4588–96. DOI: 10.1074/jbc.M009093200.
30. Skulachev VP. A biochemical approach to the problem of aging: “megaproject” on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. *Biochemistry (Mosc)*. 2007 Dec; 72 (12): 1385–96.
31. Khailova LS, Nazarov PA, Sumbatyan NV, Korshunova GA, Rokitskaya TI, Dedukhova VI et al. Uncoupling and toxic action of alkyltriphenylphosphonium cations on mitochondria and the bacterium *Bacillus subtilis* as a function of alkyl chain length. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Dec; 80 (12): 1589–97. DOI: 10.1134/S000629791512007X.
32. Nazarov PA, Osterman IA, Tokarchuk AV, Karakozova MV, Korshunova GA, Lyamzaev KG et al. Mitochondria-targeted antioxidants as highly effective antibiotics. *Sci Rep*. 2017 May 3; 7 (1): 1394. DOI: 10.1038/s41598-017-00802-8.
33. Popova LB, Nosikova ES, Kotova EA, Tarasova EO, Nazarov PA, Khailova LS et al. Protonophoric action of triclosan causes calcium efflux from mitochondria, plasma membrane depolarization and bursts of miniature end-plate potentials. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Jan 6; 1860 (5): 1000–7. DOI: 10.1016/j.bbame.2018.01.008.

References

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2015. 21 p. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
2. World Health Organization [Internet]. c2018– [cited 2018 Jan] Antibiotic-resistant priority pathogens list. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.
3. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol*. 2003; 57: 677–701. DOI: 10.1146/annerev.micro.57.030502.090720.
4. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep; 69 Suppl 1: i25–7. DOI: 10.1093/jac/dku250.
5. Chatterjee S, Maiti P, Dey R, Kundu A, Dey R. Biofilms on indwelling urologic devices: microbes and antimicrobial management prospect. *Ann Med Health Sci Res*. 2014 Jan; 4 (1): 100–4. DOI: 10.4103/2141-9248.126612.
6. Scherr TD, Heim CE, Morrison JM, Kielian T. Hiding in Plain Sight: Interplay between Staphylococcal Biofilms and Host Immunity. *Front Immunol*. 2014 Feb 5; 5: 37. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00037.
7. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1; 46 Suppl 5: S344–9. DOI: 10.1086/533590.
8. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006 Feb 9; 5: 2. DOI: 10.1186/1476-0711-5-2.
9. Peacock S.J., de Silva I., Lowy F.D. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol*. 2001 Dec; 9 (12): 605–10.
10. Goyal N, Miller A, Tripathi M, Parvizi J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): colonisation and pre-operative screening. *Bone Joint J*. 2013 Jan; 95-B (1): 4–9. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.27973.
11. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004–2009. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Mar; 37 (3): 219–24. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.029.
12. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Dawn M, Sievert DM et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29 (11): 996–1011.
13. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*. 2012 Aug 15; 3 (5): 421–33. DOI: 10.4161/viru.21282.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Jul 5; 51 (26): 565–7.
15. Nguyen GC, Leung W, Weizman AV. Increased risk of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) infection among patients hospitalized for inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun; 17 (6): 1338–42. DOI: 10.1002/ibd.21519.
16. Whang DW, Miller LG, Partain NM, McKinnell JA. Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Oct; 57 (10): 5013–8. DOI: 10.1128/AAC.00714-13.
17. Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z, Avery L., Coffin N., Dudeck MA. et al. Vital Signs: Estimated Effects of a Coordinated Approach for Action to Reduce Antibiotic-Resistant Infections in Health Care Facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 65 (26): 565–7.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
19. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther*. 2017 May; 24 (3): e361–9. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551.
20. Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Biol Direct*. 2011; 6: 35. DOI: 10.1186/1745-6150-6-35.
21. Sojo V, Pomiankowski A, Lane N. A Bioenergetic Basis for Membrane Divergence in Archaea and Bacteria. *PLoS Biol*. 2014 Aug 12; 12 (8): e1001926. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001926.
22. Severin FF, Severina II, Antonenko YN, Rokitskaya TI, Cherepanov DA, Mokhova EN et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 12; 107 (2): 663–8. DOI: 10.1073/pnas.0910216107.
23. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with

- alkyl chains of various lengths. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 May; 38 (5): 945–52.
24. Pernak J, Jedraszczak J, Krysiński J. [Quaternary ammonium and phosphonium compounds against bacteria and fungi]. *Pharmazie.* 1987 Oct; 42 (10): 703–4. German.
 25. Galkina I, Bakhtiyarova Y, Andriyashin V, Galkin V, Cherkasov R. Synthesis and Antimicrobial activities of phosphonium salts on basis of triphenylphosphine and 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl bromide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements.* 2013; 188: 15–8.
 26. Listvan VN, Listvan VV, Malishevskaya AV, Deineka SY. [Benzylic type triphenylphosphonium salts and their antimicrobial properties]. *Zhurnal organichnoy ta farmatsevtichnoy khimii.* 2008; 6 (24): 77–80. Ukrainian.
 27. Martín-Rodríguez AJ, Babarro JM, Lahoz F, Sansón M, Martín VS, Norte M et al. From broad-spectrum biocides to quorum sensing disruptors and mussel repellents: antifouling profile of alkyltriphenylphosphonium salts. *PLoS One.* 2015 Apr 21; 10 (4): e0123652. DOI: 10.1371/journal.pone.0123652.
 28. Nikitina EV, Zeldi MI, Pugachev MV, Sapozhnikov SV, Shtyrin NV, Kuznetsova SV, et al. Antibacterial effects of quaternary bis-phosphonium and ammonium salts of pyridoxine on *Staphylococcus aureus* cells: A single base hitting two distinct targets? *World J Microbiol Biotechnol.* 2016 Jan; 32 (1): 5. DOI: 10.1007/s11274-015-1969-0.
 29. Kelso GF, Porteous CM, Coulter CV, Hughes G, Porteous WK, Ledgerwood EC et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties. *J Biol Chem.* 2001 Feb 16; 276 (7): 4588–96. DOI: 10.1074/jbc.M009093200.
 30. Skulachev VP. A biochemical approach to the problem of aging: “megaproject” on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. *Biochemistry (Mosc).* 2007 Dec; 72 (12): 1385–96.
 31. Khailova LS, Nazarov PA, Sumbatyan NV, Korshunova GA, Rokitskaya TI, Dedukhova VI et al. Uncoupling and toxic action of alkyltriphenylphosphonium cations on mitochondria and the bacterium *Bacillus subtilis* as a function of alkyl chain length. *Biochemistry (Mosc).* 2015 Dec; 80 (12): 1589–97. DOI: 10.1134/S000629791512007X.
 32. Nazarov PA, Osterman IA, Tokarchuk AV, Karakozova MV, Korshunova GA, Lyamzaev KG et al. Mitochondria-targeted antioxidants as highly effective antibiotics. *Sci Rep.* 2017 May 3; 7 (1): 1394. DOI: 10.1038/s41598-017-00802-8.
 33. Popova LB, Nosikova ES, Kotova EA, Tarasova EO, Nazarov PA, Khailova LS et al. Protonophoric action of triclosan causes calcium efflux from mitochondria, plasma membrane depolarization and bursts of miniature end-plate potentials. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Jan 6; 1860 (5): 1000–7. DOI: 10.1016/j.bbame.2018.01.008.