

УДК 579.6

МЕМБРАНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВ БИОПЛЕНОК НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2025 г. А. П. Любина^{1, *}, А. Д. Волошина¹, С. К. Амерханова¹, А. С. Сапунова¹, Д. А. Татарин¹, В. Ф. Мионов¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр Российской академии наук”, Казань, 420088 Россия

*e-mail: aplyubina@gmail.com

Поступила в редакцию 14.09.2024 г.

После доработки 12.02.2024 г.

Принята к публикации 03.03.2025 г.

Показана способность новых производных фосфониевых солей (Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтил)октилдифенилфосфоний хлорида (PP8) и (2-гидроксибензил)додецилдифенилфосфоний хлорида (6.5) вызывать деполяризацию и пермеабиллизацию мембраны бактерий *Staphylococcus aureus*. Кроме того, вещества обладали способностью не только предотвращать образование биопленок *S. aureus*, но и разрушать их. Соединения не вызывали развития резистентности у стандартного лабораторного штамма *S. aureus*. При этом вещество PP8 не продемонстрировало мутагенных свойств в тесте Эймса с использованием штаммов *Salmonella typhimurium* TA100 и *S. typhimurium* TA98.

Ключевые слова: фосфониевые соли, мембранотропные свойства, биопленки, лекарственная устойчивость микроорганизмов, мутагенный эффект

DOI: 10.7868/S3034574X25040037

Возникновение и распространение микроорганизмов, устойчивых к противомикробным препаратам, усложняет лечение инфекционных заболеваний и увеличивает риск летального исхода у пациентов [1]. Как правило, бактерии медленнее вырабатывают устойчивость к синтетическим антимикробным агентам [2]. Фосфониевые соли являются одним из многообещающих новых классов противомикробных соединений. Известно, что такие вещества могут обладать высокой антимикробной активностью широкого спектра [3–4], при этом демонстрировать более низкую цитотоксичность [3] и не вызывать развития резистентности [5].

Ранее были синтезированы два ряда фосфониевых солей, содержащих фенольный фрагмент, а именно (Z)-алкил-2-гидроксифенилэтилдифенилфосфоний хлориды [6–7] и алкил-2-гидроксибензилдифенилфосфоний хлориды [8]. Вещества

продемонстрировали цитотоксическую активность в отношении некоторых раковых клеточных линий человека, обусловленную индукцией апоптоза. При этом в отношении условно нормальных гепатоцитоподобных клеток Chang liver была выявлена меньшая цитотоксичность. Так, например, индекс селективности соединения 6.5, рассчитанный как отношение IC₅₀ для клеточной линии Chang liver к IC₅₀ для клеточной линии M-HeLa, равен 16.4 [8]. Кроме того, полученные фосфониевые соли обладали высокой антимикробной активностью в отношении грамположительных бактерий, в том числе против метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) [6–8]. Антимикробная активность веществ возрастала с увеличением длины алкильного радикала у атома фосфора и достигала наилучших показателей у (Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтил)октилдифенилфосфоний хлорида (PP8, рис. 1a) [7] и (2-гидроксибензил)додецилдифенилфосфоний

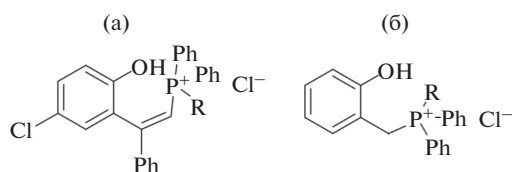


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений PP8 (а) и 6.5 (б).

хлорида (6.5, рис. 1б) [8]. Минимальные ингибирующие (МИК) и бактерицидные (МБК) концентрации данных соединений в отношении *S. aureus* составляли 6.9 и 13.9 мкМ (для соединения PP8) [7] и 1.0 и 2.0 мкМ (для соединения 6.5) [8] соответственно. С помощью красителя кристаллического фиолетового было зафиксировано негативное влияние веществ на клеточную стенку бактерий уже в концентрациях 4–6 мкМ [7–8]. Соединение PP8 не вызывало развития резистентности у лабораторного штамма *S. aureus in vitro*, нарушало целостность цитоплазматической мембраны (ЦПМ) бактерий в концентрациях 6.25 мкМ и выше. Кроме того, по результатам двумерного электрофореза и последующей идентификации белков было отмечено увеличение количества АТФ-зависимой ДНК-хеликазы RuvA при воздействии PP8, что может быть косвенным свидетельством ДНК-повреждающего действия соединения [7]. Так как вышеназванные соединения представляют интерес в качестве потенциальных антимикробных агентов, необходимо их дальнейшее изучение.

Цель настоящей работы – оценка антимикробных свойств новых производных фосфониевых солей, а именно профиля чувствительности стандартного тест-штамма *S. aureus*, мембранотропного и мутагенного эффектов, а также воздействия на биопленки.

МЕТОДИКА

В качестве объектов исследований были использованы соединения (Z)-(2-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)октилдифенилфосфоний хлорид (PP8) [7] и (2-гидроксibenзил)додецилдифенилфосфоний хлорид (6.5) [8], полученные в лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Исследования проводили с использованием штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P FDA 209P, который был получен из государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур “ГКПМ – Оболенск” (Россия). Для культивирования микроорганизмов была использована стандартная питательная среда Мюллера-Хинтона (“Condalab”, Испания). Инкубацию бактерий проводили при 37°C. В качестве препаратов сравнения были использованы субстанции

антибиотиков: норфлоксацин и амоксициллин производства “Sigma” (США).

Изучение развития резистентности к исследуемым соединениям проводили по ранее опубликованной методике [8].

Для определения антимикробной активности фосфониевых солей по времени гибели применялась модифицированная методика Сианглум с соавт. [9]. Ночную культуру *S. aureus* в количестве 5×10^5 КОЕ/мл помещали в пробирки с жидкой средой Мюллера-Хинтона, содержащей изучаемые соединения в концентрациях МИК, $2 \times$ МИК, $4 \times$ МИК и $10 \times$ МИК. Контрольный образец не содержал фосфониевых солей. Для установления числа жизнеспособных клеток, из пробирок делали посев 100 мкл бактериальной суспензии в чашки Петри с агаризованной средой Мюллера-Хинтона. Посев осуществляли через 0, 0.5, 1, 2, 4, 6 и 24 ч инкубации. Чашки выдерживали при 37°C в течение 72 ч, после чего подсчитывали количество колоний. Полученные данные представляли в виде графика, отражающего зависимость \log_{10} КОЕ/мл от времени.

Предотвращение формирования и разрушение биопленки анализировали с использованием красителя кристаллического фиолетового (CV, “ТатХимПродукт”, Россия) [10] и желтого тетразолиевого красителя 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (реагент МТТ) (“Sigma”, США) [11].

Чтобы оценить предотвращение образования биопленки, бактерии *S. aureus* в количестве 10^5 КОЕ/мл инкубировали в лунках стерильного 96-луночного планшета в присутствии исследуемых соединений в бульоне Мюллера-Хинтона с добавлением 0.2% глюкозы при 37°C в течение 24 ч. Затем клеточную суспензию отбирали, лунки планшета промывали дважды стерильной дистиллированной водой для удаления планктонных клеток. Планшеты высушивали при 37°C. В каждую лунку вносили по 100 мкл 0.1%-ного раствора CV или раствора МТТ (0.5 мг/мл). Через 30 мин лунки дважды промывали дистиллированной водой и добавляли 100 мкл растворителя 96%-ного этилового спирта для растворения CV и ДМСО для растворения кристаллов формазана. Оптическая плотность измерялась на микропланшетном ридере “Invitrolig” (Россия) при 540 нм.

Для определения степени разрушения сформированной биопленки под действием фосфониевых солей, суспензию микроорганизмов в количестве 10^5 КОЕ/мл засеивали в 96-луночные планшеты и инкубировали 24 ч при 37°C. Затем отбирали питательную среду вместе с планктонными клетками и добавляли растворы исследуемых соединений в стерильной питательной среде. После этого снова инкубировали 24 ч при 37°C. По завершении ин-

кубации лунки планшета промывали, окрашивали и детектировали, как описано выше.

Уровень ингибирования (разрушения) биопленки рассчитывали по следующей формуле 1.

Ингибирование (разрушение) биопленки,

$$\% = \left(1 - \frac{ОП_{опыт}}{ОП_{контроль}} \right) * 100\%, \quad (1)$$

где ОП_{опыт} — оптическая плотность в опытной лунке, ОП_{контроль} — оптическая плотность в контрольной лунке.

Влияние исследуемых фосфониевых солей на проницаемость ЦПМ изучали с помощью метода окрашивания бактерий флуоресцентным красителем йодидом пропидия (PI) (“Sigma”, США) в соответствии с ранее опубликованной методикой [8].

Снижение мембранного потенциала бактерий под влиянием изучаемых соединений оценивали с применением флуоресцентного красителя DiSC3(5) (3',3'-дипропилтиадикарбодианина) по измененной методике Винкель с соавт. [12]. Ночную культуру *S. aureus* выращивали до середины экспоненциальной фазы, центрифугировали при 2.2 g 10 мин и промывали физиологическим раствором. Затем инокулят доводили до концентрации 10⁸ КОЕ/мл и инокулировали с тестируемыми соединениями на протяжении 30 мин при температуре 37°C. После этого добавляли краситель DiSC3(5) производства “BLDpharm” (Китай) до конечной концентрации 1 мкМ и инокулировали в темноте в течение 5 мин. Результаты детектировали с использованием флуоресцентного спектрофотометра “Hitachi F-7100” (Япония) при длине волны возбуждения 622 нм и длине волны испускания 640–750 нм.

Мутагенный эффект соединений выявляли с помощью теста Эймса [13]. Использовались ауксотрофные по гистидину тест-штаммы *S. typhimurium* TA100 (генотип: hisG46, rfa, Δgal uvrB bio, rKM101, ревертирование к прототрофности происходило путем замены пар оснований) и *S. typhimurium* TA98 (генотип: hisD3052, rfa, Δgal uvrB bio, rKM101, ревертирование к прототрофности происходило путем сдвига рамки считывания). Штаммы были получены из коллекции микроорганизмов кафедры генетики МГУ им. М.В. Ломоносова. Вещества исследовали в концентрациях, которые не были токсичными для тест-штаммов. В качестве стандартных мутагенов для штаммов *S. typhimurium* TA100 и *S. typhimurium* TA98 использовали азид натрия и 2-нитрофлуорен в концентрациях 10 мкг/чашку. Учет результатов осуществляли путем подсчета колоний ревертантов-прототрофов, выросших в присутствии исследованных соединений.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Microsoft Office Excel

2016. Значимость различий средних значений определена с применением U-критерия Манна–Уитни (P ≤ 0.01) с учетом поправки Бонферрони. Результаты, представленные в виде графиков, содержали средние значения и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространение штаммов микроорганизмов, устойчивых к антимикробным препаратам вызывает необходимость поиска новых антибактериальных агентов. В последнее время особый интерес вызывают вещества, направлено действующие на поверхность клеток бактерий. Такие агенты проявляют значительный бактерицидный эффект и при этом демонстрируют меньшую тенденцию к развитию резистентности [14]. Соединения, рассматриваемые в работе, обладают высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий, в том числе метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) [7–8]. Ранее уже было продемонстрировано, что PP8 не вызывало развитие устойчивости у тест-штамма *in vitro* (рис. 2) [7]. Также необходимо было исключить возможность развития резистентности у стандартного лабораторного штамма к соединению 6.5. В отличие от контрольных препаратов, МИК которых возросли в 50 и более раз, при использовании вещества 6.5 значения МИК не превышали более чем в два раза значения МИК для эталонного штамма *S. aureus* (рис. 2). Это указывало на отсутствие появления устойчивых мутантов в популяции в присутствии этого соединения. Согласно литературным данным, отсутствие резистентности к антимикробному агенту может быть связано с неспецифическим механизмом действия вещества [15]. В литературе есть примеры фосфониевых солей, не вызывающих развития резистентности [5].

Для оценки эффективности исследуемых соединений против микроорганизмов важно учитывать взаимодействие веществ с биопленками. Биопленки представляют собой особую форму микробных сообществ, состоящую из микробных клеток и внеклеточного полимерного матрикса, содержащего экзополисахариды, белки и нуклеиновые кислоты. В такой форме микроорганизмы более устойчивы к воздействию антибиотиков и иммунной системы организма-хозяина [16]. Так для борьбы с микробными биопленками требуются дозы антибиотиков в 10–100 раз больше, чем для подавления роста планктонных бактерий [17].

Оценка общей плотности биопленки (с использованием красителя CV) и метаболической активности бактериальных клеток в биопленке (с применением МТТ-реагента) показала значительное предотвращение образования биопленки в присутствии соединений PP8 и 6.5 в концентрациях, соответствующих 0.5 × МИК (3.5 мкМ и 0.5 мкМ соответственно) (рис. 3). Важно отме-

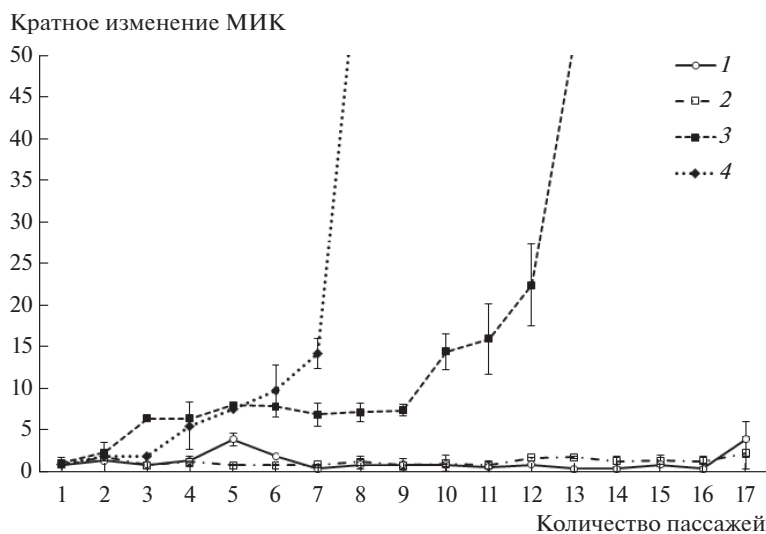


Рис. 2. Формирование резистентности бактерий *S. aureus* 209P (кратное увеличение МИК) к соединениям: PP8 (1), 6.5 (2) и референсным препаратам: норфлоксацин (3), амоксициллин (4).

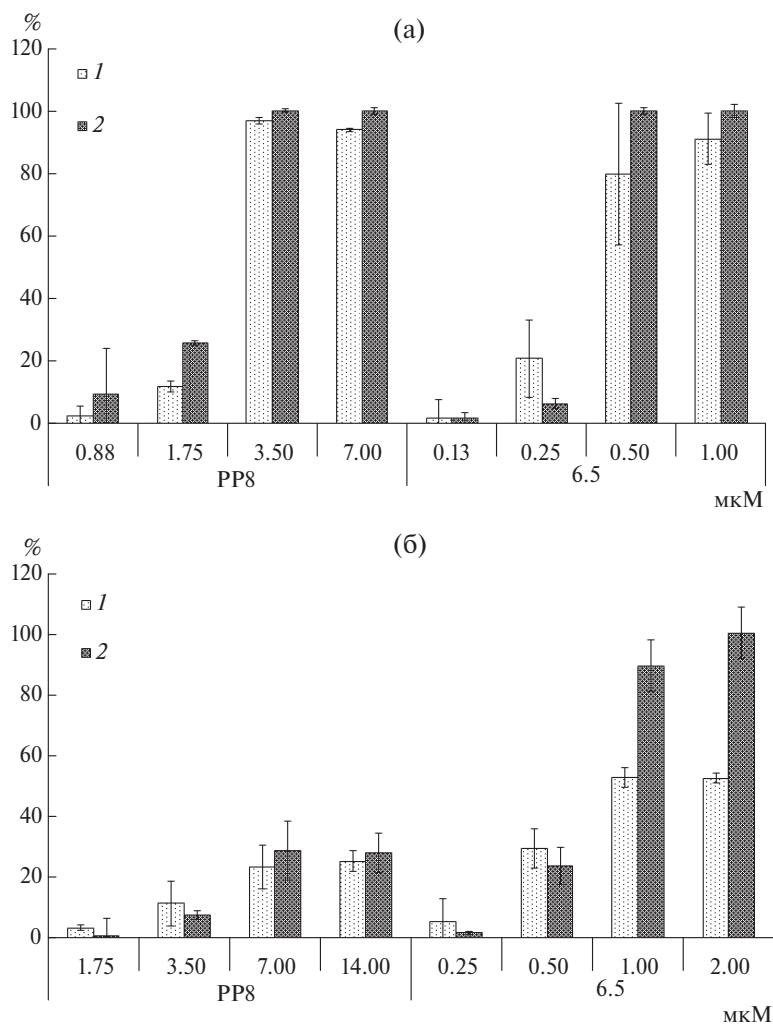


Рис. 3. Подавление развития (а) и разрушение (б) биопленки (%) *S. aureus* в результате 24 ч воздействия исследуемых соединений PP8 и 6.5 в различных концентрациях (мкМ), определенные с помощью красителя (1) CV (общая плотность биопленки) и реагента (2) МТТ (метаболическая активность клеток в биопленке).

тить, что различия по результатам двух методов были незначительными.

При оценке разрушения уже сформированной биопленки значительный эффект был обнаружен для соединения 6.5 в концентрациях, соответствующих МИК и 2 × МИК (1 мкМ и 2 мкМ соответственно). Важно отметить, что максимальный процент разрушения биопленки был зафиксирован при использовании МТГ-реагента. Вероятно, из-за взаимодействия красителя CV с веществами во внеклеточном матриксе и мертвыми клетками, эффект разрушения биопленки заметен в меньшей степени. Разрушение биопленок при использовании соединения PP8 в диапазоне исследуемых концентраций составляло только 25%.

Определение МИК и МБК соединений показывает антибактериальную активность только после продолжительного периода взаимодействия с веществом. Анализ времени гибели микроорганизмов позволил определить срок, необходимый исследуемому соединению для достижения бактериостатического и бактерицидного эффектов. Уже через 30 мин инкубации заметен бактерицидный эффект для обоих веществ (рис. 4). При использовании соединения PP8 в концентрации

7 мкМ (что соответствует МИК в отношении данного штамма) в течение 1 ч инкубации, снижение КОЕ/мл происходит не более чем в 10 раз по сравнению с контролем. Увеличение концентрации в 2 и 4 раза приводит к резкому снижению КОЕ/мл в образцах уже после 30 мин инкубации. Оба соединения уничтожают все клетки *S. aureus* в образце уже после 2 ч воздействия. Не было обнаружено существенных различий в динамике гибели бактерий при использовании соединения PP8 в концентрациях в 4 и более раз превышающих его МИК. Обработка микроорганизмов веществом 6.5 в концентрациях близких к его МИК (1 мкМ и 2 мкМ) также демонстрирует схожую динамику гибели бактерий. Полный бактерицидный эффект достигался через 2–4 ч.

Известно, что фосфониевые соли, являясь липофильными катионами, способны проникать через ЦПМ [18]. В связи с чем были изучены мембранотропные свойства веществ: пермеабилитация и деполяризация мембраны. Ранее было выявлено дозозависимое увеличение проницаемости ЦПМ бактерий под воздействием соединения PP8 (рис. 5а) [7]. На рис. 5а продемонстрирована способность вещества 6.5 вызывать пермеабилитацию

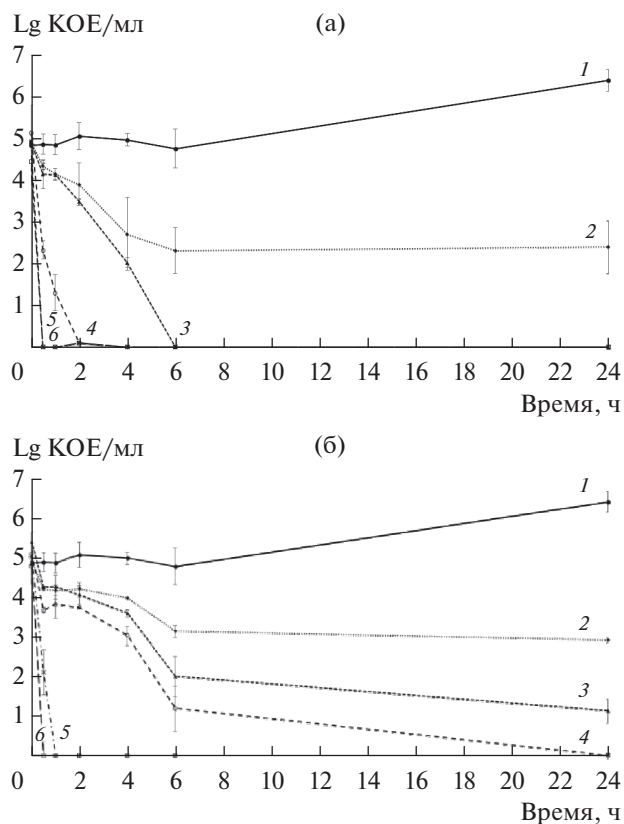


Рис. 4. Динамика снижения КОЕ/мл *S. aureus* при воздействии разных концентраций соединений PP8 (а): 1 – интактные клетки, 2 – 3.5; 3 – 7; 4 – 14; 5 – 28; 6 – 70 мкМ; и 6.5 (б): 1 – интактные клетки, 2 – 0.5; 3 – 1; 4 – 2; 5 – 4; 6 – 10 мкМ.

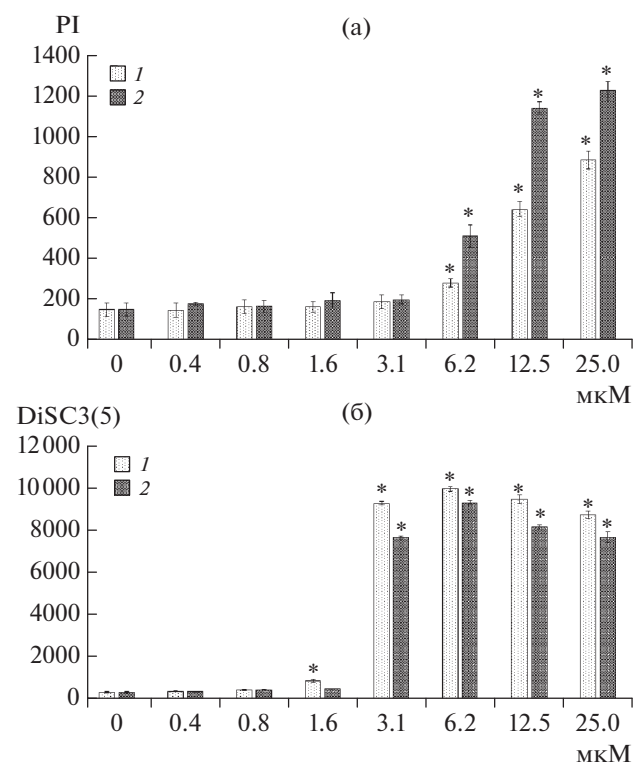


Рис. 5. Влияние различных концентраций (мкМ) соединений PP8 (1) и 6.5 (2) на пермеабилитацию мембраны (а) (оценивалась по изменению флуоресценции красителя PI) и мембранный потенциал (б) (оценивался по изменению флуоресценции красителя DiSC3(5)) *S. aureus*. * – $p < 0.01$ по сравнению с контролем.

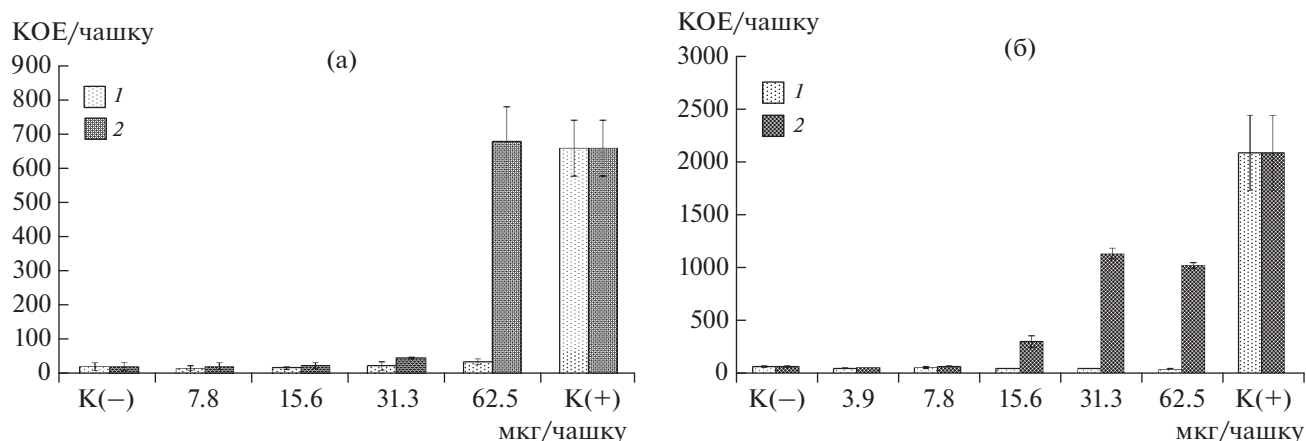


Рис. 6. Влияние соединений PP8 (1) и 6.5 (2) в различных концентрациях (мкг/чашку) на мутагенез (КОЕ/чашку) штаммов *S. typhimurium* TA98 (а) и *S. typhimurium* TA100 (б). В качестве отрицательного контроля (К-) использовали интактные клетки. В качестве положительного контроля (К+) для штамма *S. typhimurium* TA98 использовали 2-нитрофлуорен, а для штамма *S. typhimurium* TA100 – азид натрия в концентрации 10 мкг/чашку.

цитоплазматической мембраны бактерий *S. aureus* уже при 6.2 мкМ. Значительное снижение мембранного потенциала наблюдалось при воздействии веществ PP8 и 6.5 в концентрациях 3.1 мкМ и более (рис. 5б). Небольшое увеличение флуоресценции красителя DiSC3(5) было зафиксировано при добавлении соединения 6.5 и в концентрации 1.6 мкМ. Деполяризация происходит за счет нарушения движения ионов через мембрану, а нарушение проницаемости из-за значительных повреждений мембраны или образования крупных пор [19]. Результаты исследования демонстрируют небольшие нарушения ЦПМ при воздействии веществ PP8 и 6.5, которые при повышении концентрации усугубляются. Назаров с соавт. [20] в ряде работ описали фосфониевые соли, способные вызывать деполяризацию ЦПМ бактерий, однако без изменений в проницаемости мембраны [20–21]. В другом исследовании фосфониевые соли вызывали как деполяризацию, так и перфорацию бактериальной мембраны [22].

Ранее было выявлено, что в присутствии PP8 увеличивался уровень белка АТФ-зависимой ДНК-хеликазы RuvA [7], участвующего в гомологичной рекомбинации. Это процесс обмена генетической информации между гомологичными участками ДНК, который способствует восстановлению двухцепочечных разрывов, горизонтальной передачи генов, увеличивает генетическое разнообразие популяции [23]. В ходе репарации ДНК могут возникать мутации различных типов. Кроме того, отсутствие мутагенных свойств является важным показателем безопасности лекарственных средств. В тесте Эймса соединение PP8 не показало мутагенных свойств в диапазоне исследуемых концентраций (рис. 6). В то же время вещество 6.5 вызывало мутации типа замены пар оснований в концентрациях 15.6 мкг/чашку и выше, а также

мутации типа сдвига рамки считывания в концентрации 62.5 мкг/чашку. Вероятно, такое различие обусловлено более низкими действующими концентрациями 6.5 по сравнению с PP8.

Таким образом, исследованные фосфониевые соли не вызывали развитие устойчивости у тест-штамма *in vitro* и были эффективны против биопленок. Данные, полученные в результате исследования механизма действия соединений, позволяют предположить, что вещества взаимодействуют с цитоплазматической мембраной бактерий, снижают мембранный потенциал, нарушают целостность ЦПМ, что приводит к утечке клеточного содержимого и гибели бактерий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе не содержится никаких исследований с участием людей или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Laws M., Shaaban A., Rahman K. M. // *FEMS Microbiol. Rev.* 2019. V. 43. № 5. P. 490–516.
2. Фролова В.В., Чернов Н.М., Ивкин Д.Ю., Румянцев А.М., Гурина С.В. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021. Т. 98. № 5. С. 558–566.

3. Chan S.J., Zhang K., Zhu J.Y., Bazan G. C. // Chemistry—A European Journal. 2023. V. 29. № 26. <https://doi.org/10.1002/chem.202203803>
4. Nazarov P.A., Majorov K.B., Apt A.S., Skulachev M.V. // Pharmaceuticals, 2023. V. 16. № 5. <https://doi.org/10.3390/ph16050688>
5. Michaud M.E., Allen R.A., Morrison-Lewis K.R., Sanchez C.A., Minbiole K.P., Post S.J., Wuest W.M. // ACS Infectious Diseases, 2022. V. 8. № 11. P. 2307–2314.
6. Tatarinov D.A., Kuznetsov D.M., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Strobykina A.S., Mukhitova F.K. et al. // Tetrahedron. 2016. V. 72. № 51. P. 8493–8501.
7. Terekhova N.V., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Khayarov K.R., Islamov D.R. et al. // Bioorganic Chemistry. 2022. V. 127. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106030>
8. Terekhova N.V., Tatarinov D.A., Shaihutdinova Z.M., Pashirova T.N., Lyubina A.P., Voloshina A.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020. V. 30. № 13. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127234>
9. Sianglum W., Srimanote P., Wonglumsom W., Kittiniyom K., Voravuthikunchai S.P. // PLOS One. 2011. V. 6. № 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016628>
10. Song Y.J., Yu H.H., Kim Y.J., Lee N.K., Paik H.D. // J. Microbiol. Biotechnol. 2019. V. 29. № 8. P. 1177–1183.
11. Плакунов В.К., Мартынов С.В., Тетенева Н.А., Журина М.В. // Микробиология. 2016. Т. 85. № 4. С. 484–489.
12. Te Winkel J.D., Gray D.A., Seistrup K.H., Hamoen L.W., Strahl H. // Front. Cell Dev. Biol. 2016. V. 13. № 4. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00029>
13. Maron D.M., Ames B.N. // Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects. 1983. V. 113. № 3–4. P. 173–215.
14. Halder S., Yadav K.K., Sarkar R., Mukherjee S., Saha P., Haldar S. et al. // Springer Plus. 2015. V. 4. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1476-7>
15. Lin S., Koh J., Aung T.T., Ling W., Sin W., Lim F. et al. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. № 14. P. 6152–6165.
16. Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O. // Future Med. Chem. 2015. V. 7. № 4. P. 493–512.
17. Simões M., Pereira A.R., Simões L.C., Cagide F., Borges F. // Drug Discovery Today. 2021. V. 26. № 6. P. 1340–1346.
18. Zielonka J., Joseph J., Sikora A., Hardy M., Ouari O., Vasquez-Vivar J. et al. // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 15. P. 10043–10120.
19. Boix-Lemonche G., Lekka M., Skerlavaj B. // Antibiotics. 2020. V. 9. № 2. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020092>
20. Nazarov P.A., Kirsanov R.S., Denisov S.S., Khailova L.S., Karakozova M.V., Lyamzaev K.G. et al. // Biomolecules. 2020. V. 10. № 2. <https://doi.org/10.3390/biom10020309>
21. Pavlova J.A., Khairullina Z.Z., Tereshchenkov A.G., Nazarov P.A., Lukianov D.A., Volynkina I.A. et al. // Antibiotics. 2021. V. 10. № 5. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050489>
22. Li M., Nyantakyi S.A., Gopal P., Aziz D.B., Dick T., Go M.L. // ACS Med. Chem. Lett. 2017. V. 8. № 11. P. 1165–1170.
23. Kaniecki K., De Tullio L., Greene E.C. // Nat. Rev. Genet. 2018. V. 19. № 4. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.92>

Membranotropic Property and Antibiofilm Efficacy of Novel Phosphonium Derivatives Bearing Phenolic Moiety

A. P. Lyubina^{a,*}, A. D. Voloshina^a, S. K. Amerkhanova^a, A. S. Sapunova^a,
D. A. Tatarinov^a, and V. F. Mironov^a

^aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

*e-mail: aplyubina@gmail.com

New derivatives of phosphonium salts (Z)-(2-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)-2-phenylethenyl)octyldiphenylphosphonium chloride (PP8) and (2-hydroxybenzyl)dodecyldiphenylphosphonium chloride (6.5) were found to cause depolarization and permeabilization of the bacterial membrane. The ability of phosphonium salts to prevent the formation of *Staphylococcus aureus* biofilms and to disrupt them was demonstrated. Furthermore, the results demonstrated that the substances do not cause resistance development in the *S. aureus* strain. Finally, compound PP8 did not demonstrate mutagenic properties in the Ames test using strains of *Salmonella typhimurium* TA100 and *S. typhimurium* TA98.

Keywords: phosphonium salts, membranotropic properties, biofilms, microbial drug resistance, mutagenic effect