

ŚRODEK PRZECIWDROBNOUSTROJOWY TRICLOSAN - DZIAŁANIE, ZASTOSOWANIE I ZAGROŻENIA

Magda Izydorczak[†], Joanna Stefańska*

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie,
02-007 Warszawa, ul. Oczki 3

[†] Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej

*autorka korespondująca, tel. (22) 628 0822, faks. (22) 621 1351, e-mail: mikroby@poczta.onet.pl

Otrzymany 19.04.2007; zaakceptowany 27.04.2007; zamieszczony 14.06.2007

STRESZCZENIE

Triclosan jest syntetycznym związkim o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego. Jest środkiem z wyboru w higienie szpitalnej, wchodzi w skład mydeł, dezodorantów, kremów antybakteryjnych, past do zębów, płynów do płukania jamy ustnej i innych kosmetyków. Najnowsze badania pokazują, że nadużycie triclosanu (i innych substancji przeciwdrobnoustrojowych) może wpływać na wzrost oporności bakterii na antybiotyki.

SŁOWA KLUCZOWE: triclosan, związki przeciwdrobnoustrojowe, oporność bakterii

ABSTRACT

ANTIMICROBIAL AGENT TRICLOSAN - ACTIVITY, APPLICATIONS AND HAZARDS

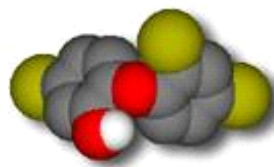
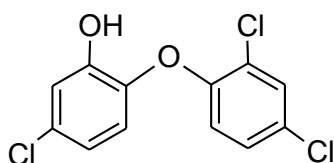
Triclosan is a synthetic, broad-spectrum antimicrobial agent. It is the substance of choice for hospital hygiene, an ingredient in soaps, deodorants, anti-microbial creams, toothpastes, mouthwashes, and other cosmetics. Many recent studies have demonstrated that overuse of triclosan may promote bacterial resistance to antibiotics.

KEYWORDS: triclosan, antimicrobial compounds, bacterial resistance

Tabela 1. Podstawowe dane chemiczne o triclosanie, wg [9].

NAZWA SYSTEMATYCZNA	4-chloro-2-(2,4-dichlorofenoksy)-fenol
INNA NAZWA	2,4,4'-trichloro-2'-hydroksydifenyl eter
WZÓR SUMARYCZNY	C ₁₂ H ₇ Cl ₃ O ₂
MASA MOLOWA	289.5 g/mol
POSTAĆ	biały krystaliczny proszek
NUMER CAS	[3380-34-5]

Inne nazwy: Microban, Irgasan DP-300, Lexol 300, Ster-Zac, Cloxifenolum, Biofresh.



Ryc. 1. Wzór strukturalny i struktura przestrzenna triclosanu.

1. ZASTOSOWANIE I TOKSYCZNOŚĆ TRICLOSANU

Triclosan jest przedstawicielem fenoli, podobnie jak działające przeciwdrobnoustrojowo krezol, chloroksylenol czy triclocarban. Ma postać białego krystalicznego proszku o charakterystycznym, słabym zapachu fenolu. Jest chlowanym, aromatycznym związkiem chemicznym, który

posiada grupy funkcyjne charakterystyczne dla eterów i fenoli, warunkujące jego aktywność przeciwdrobnoustrojową. Triclosan, jak i pozostałe fenole, jest słabo rozpuszczalny w wodzie, natomiast dużo lepiej rozpuszcza się w etanolu, eterze dietylowym, a także w silnych roztworach zasad, np. 1M NaOH.

Triclosan jest związkiem o bardzo szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, wykazuje właściwości antybakteryjne, przeciwgrzybowe, niekiedy także przeciwwirusowe [24, 30]. Jest używany w preparatach do pielęgnacji skóry od ponad 30 lat, wykorzystuje się go w higienie szpitalnej oraz w preparatach stosowanych w leczeniu trądziku. W szpitalach na oddziałach noworodkowych stosuje się go w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez metycylinooporne gronkowce złociste, podczas operacji serca oraz jako alternatywę dla pacjentów w przypadku kosztownego leczenia wankomycyną. Znalazł także zastosowanie w preparatach do mycia rąk przed operacją (chroni skórę przez kilka godzin po użyciu) i do zabezpieczania cewników Foley'a często zakażanych przez *Proteus mirabilis* [27]. W środkach kosmetycznych i higienicznych stężenie triclosanu jest rzędu 0,3%. Roztwory wodne i wodnoalkoholowe 5-10% służą do odkażania przyrządów medycznych. Roztwory 0,05-3% stosowane są do odkażania skóry, błon śluzowych i ran. Kąpiele z użyciem 2% triclosanu są zalecane jako środek pomocniczy dla pacjentów, których skóra jest skolonizowana przez metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* [27].

Triclosan skutecznie zapobiega nadmiernemu rozwojowi bakterii na skórze ludzkiej, zmniejsza ryzyko infekcji, zapobiega przykreemu zapachowi, chroni przed infekcjami po zabiegach dentystycznych. Dodatek triclosanu do produktów codziennego użytku, takich jak pasty do zębów, płyny do płukania ust, mydła, dezodoranty czy inne kosmetyki ma na celu zapewnienie działania antyseptycznego, z drugiej strony jest środkiem konserwującym. Ma to istotne znaczenie w zapobieganiu rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów, redukcji ryzyka zakażeń czy profilaktyki chorób przyzębia i jamy ustnej. Stosowanie triclosanu jest regulowane przez narodowe i międzynarodowe prawo (EU Cosmetic Directive, EU Biocide Directive, US FIFRA, Canadian Food and Drug Administration).

Ze względu na szerokie zastosowanie triclosanu bardzo powszechnie występuje w środowisku, można go znaleźć nie tylko w ściekach, ale także w strumieniach, jeziorach czy rzecznych osadach. W rzekach powierzchniowych Europy, Ameryki Południowej czy Stanów Zjednoczonych wykrywane są zanieczyszczenia ściekami organicznymi, w tym produktami higieny osobistej. Jak wynika z szeroko zakrojonych amerykańskich badań z 2002 roku, triclosan wykryto w 57% spośród 139 testowanych akwenów wodnych [13].

W środowisku triclosan ulega degradacji naturalnej i jest szybko neutralizowany [4]. Istnieją jednak badania, które pokazują, że pewna część związku ulega fotolizie pod wpływem światła słonecznego dając jako produkty rozpadu 2,8-dichlorodibenzo-*p*-dioksynę oraz 2,4-dichlorofenol, a jak wiadomo dioksyny są związkami silnie toksycznymi [13,28].

Firma *Ciba Specialty Chemicals* produkująca triclosan przeznaczyła miliony dolarów na badania, których wynikiem było stwierdzenie efektywności i bezpieczeństwa stosowania tego związku. Wyniki badań zostały udostępnione światowym i rządowym agencjom, jak U.S.FDA (*United States Food and Drug Administration*) i EPA (*Environmental Protection Agency*), które potwierdziły powyższe rezultaty [4].

Z punktu widzenia toksykologii, triclosan należy do związków mało toksycznych dla ludzi i innych ssaków. Wartość LD₅₀ dla szczurów wynosi 5000 mg/kg, nie stwierdzono kancerogennych, mutagennych czy teratogennych

efektów [2]. Jednak można znaleźć doniesienia o przypadkach kontaktowego zapalenia czy podrażnienia skóry (wysypka głównie na twarzy, szyi, zewnętrznej powierzchni dłoni) po użyciu produktów zawierających triclosan [5]. Zanotowano także przypadki immuno- i neurotoksycznej reakcji na triclosan [5,7]. Ze względu na charakter lipofilowy związek może kumulować się w tkance tłuszczowej, dowiedziano także w badaniach na myszach, że oddziałuje na metabolizm hormonów tarczycy, powodując hipotermię, ma także "niespecyficzne depresyjne działanie na centralny układ nerwowy" myszy [5,19].

Badania nad zachowaniem się triclosanu w ludzkim organizmie, pokazują, że związek ten po absorpcji przez skórę lub po podaniu doustnym jest bardzo szybko eliminowany i nie wywołuje szkodliwych efektów dla zdrowia [4]. Dokładne analizy dowodzą, że triclosan bywa wykrywany próbkach mleka kobiecego, ale w niewielkich ilościach (poziom 1000 razy niższy niż dopuszczalny) [1,4]. Inne badania dowodzą, że niewielkie ilości triclosanu znajdowano w rybach, jednak nie w ich częściach jadalnych, a jedynie w organach metabolicznych [4]. Zauważono także, że duże stężenie triclosanu w wodach może mieć toksyczny wpływ na różne typy glonów, na ich budowę i funkcjonowanie. Algi są producentami I stopnia w ekosystemach morskich, więc duże stężenie triclosanu może powodować zaburzenia równowagi tych ekosystemów [29].

2. MECHANIZM DZIAŁANIA TRICLOSANU

Fenole i difenole są truciznami protoplazmatycznymi, mogą uszkadzać tkankę, mają przykry zapach i działają drażniąco. W pewnym zakresie znalazły zastosowanie jako środki konserwujące leki. W niskich stężeniach powodują zmiany w przepuszczalności błony cytoplazmatycznej, wyciek składników komórkowych, zmiany w zawartości tlenu w komórkach, w wyższych stężeniach wywołują koagulację i denaturację białek. Mechanizm działania fenoli związany jest z obecnością grupy hydroksylowej w cząsteczce. Fenole szczególnie łatwo wnikają do komórek lub ich części bogatych w lipidy.

Bakterie różnią się opornością na fenole. Szczepy pałeczek Gram-ujemnych należące do rodzajów *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Achromobacter* i *Xantomonas* mogą rozkładać i wykorzystywać fenole. Jest to często uwarunkowane posiadaniem przez nie plazmidów katabolicznych, zawierających geny odpowiedzialne za rozkład tych związków.

W wysokich stężeniach (rzędu kilku procent) triclosan działa bakteriobójczo. Jego celem jest błona cytoplazmatyczna i cytoplazma. Jednak w niskich stężeniach (0,05%) działa bakteriostatycznie poprzez inhibicję syntezy kwasów tłuszczowych niezbędnych do reprodukcji oraz budowy błony komórkowej. Triclosan wiąże się z bakteryjnym enzymem - reduktazą białka przenoszącego grupę enolowoacylową (ENR), kodowanego przez gen *fabI*. To wiązanie powoduje wzrost powinowactwa enzymu do NAD⁺. W rezultacie powstaje stabilny trzeciorzędowy kompleks ENR-NAD⁺-triclosan, który jest nieaktywny w syntezie kwasów tłuszczowych [14,20,21].

3. OPORNOŚĆ BAKTERII NA TRICLOSAN

Szerokie zastosowanie substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej przyczyniło się do wzrostu ilości szczepów bakterii opornych na nie [6]. Ilość i stężenie

używanych związków, długa ekspozycja, częste używanie, konkretny mechanizm działania są głównymi czynnikami rozwoju oporności. Użycie antybiotyków, środków dezynfekcyjnych czy antyseptyków sprzyja selekcji szczepów opornych kosztem eliminacji naturalnej flory. Tworzą się wówczas nowe nisze ekologiczne. Nabycie oporności przez bakterie może być rezultatem mutacji w genomie bakteryjnym lub na drodze przekazywania ruchomych elementów między szczepami bakteryjnymi, np. plazmidów zawierających geny oporności na różne związki.

Triclosan jest aktywny głównie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, ale wrażliwość na ten związek wykazują również bakterie Gram-ujemne, grzyby, wirusy, a także pierwotniaki (*Plasmodium falciparum* i *Toxoplasma gondii*) [12,20]. Triclosan jest uważany za substancję działającą bakteriostatycznie, wtedy jego celem jest enzym ENR u *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* lub jego analog *InhA* u prątków kwasoodpornych *M. smegmatis* i *M. tuberculosis* [10,11,15,16,17].

Oporność drobnoustrojów na triclosan może być wrodzona lub nabyta. Najważniejsze mechanizmy tej oporności dla różnych drobnoustrojów przedstawia Tabela 2.

Badania nad wzrostem oporności na triclosan dotyczą głównie niskich stężeń związku, gdyż takie ilości substancji są zawarte w kosmetykach do codziennej higieny. Naukowcy prowadzą także badania dotyczące wyższych stężeń triclosanu, w tym nad ustaleniem wartości MIC dla różnych szczepów bakteryjnych, gdyż wyższe stężenia są używane między innymi do zapobiegania zakażeniom szpitalnym gronkowcami (kąpiele z dodatkiem triclosanu). Ponieważ triclosan jest składnikiem wielu produktów stosowanych w higienie oraz posiada kilka dróg aplikacji może trafiać do środowiska w wyższych stężeniach i oddziaływać na bakterie środowiskowe. Wg zaleceń *The National Committee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS* (obecnie *CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute*) badania oporności bakterii na triclosan przeprowadza się techniką mikrorozcieńczeń w pożywce bulionowej lub rozcieńczeń w agarze.

Użycie triclosanu do eradykacji MRSA u pacjentów oraz powszechne wzrastające użycie tego środka jako dodatku do szpitalnych środków antybakteryjnych, motywuje naukowców do monitoringu poziomu wrażliwości izolatów szpitalnych na triclosan [24].

W prowadzonych badaniach izolowano szczepy *S. aureus* o różnym poziomie oporności na triclosan, uzyskując wartości MIC w granicach 0,025-1 mg/l, 1-4 mg/l, 2-4 mg/l, a nawet szczepy wysoce odporne (MIC>32 mg/l). Wśród izolatów były szczepy odporne na wiele antybiotyków, a jednocześnie wrażliwe na triclosan. Niektóre izolaty pochodziły od pacjentów, którzy stosowali kąpiele triclosanowe z dodatkiem mupirocyny. Wiadomo jest, że oporność na triclosan może być przenoszona przez plazmid z genami oporności na mupirocynę, jednak jednocześnie występującej oporności na ten antybiotyk, a także czwartorzędowe sole amoniowe, chlorheksydyę i triclosan nie stwierdzono [8,27].

Zauważono również malejącą wrażliwość na triclosan wśród szczepów gronkowców skórnych *S. epidermidis* [20]. Wykonano doświadczenie z 50 szczepami MRSA, 50 szczepami MSSA oraz z 47 szczepami MRSE i 49 MSSE. Szczepy te pochodziły z różnych szpitali w USA. Wyniki przedstawiono w Tabeli 3.

Z badania wynika, że większość izolatów *S. aureus* była wysoce wrażliwa na triclosan, tylko 5% wszystkich szczepów była oporna. Wśród izolatów *S. epidermidis* obniżoną wrażliwość wykazywały szczepy MRSE (32%) oraz MSSE (12%). Z doświadczenia można również wyciągnąć wnioski, że wyższe wartości MIC₉₀ uzyskano dla szczepów metycylinoopornych. Wśród tych szczepów łatwiej wzrasta oporność na triclosan. Wśród szczepów *S. epidermidis* uzyskano większy procent izolatów o obniżonej wrażliwości na triclosan. Może być to wynikiem częstszej ekspozycji *S. epidermidis* na środki czystości zawierające triclosan [26].

Wpływ triclosanu na florę jelitową wzbudza niepokój naukowców. Zauważono pojedyncze przypadki redukcji wrażliwości wśród zmutowanych szczepów laboratoryj-

Tabela 2. Mechanizm oporności bakterii na triclosan, wg [30].

OPORNOŚĆ	MIKROORGANIZM	MECHANIZM
wewnętrzna	<i>P. aeruginosa</i> ,	Niewrażliwy enzym - reduktaza enolowa, nie-przepuszczalność błony, czynny efflux
	<i>P. putida</i> TriRY, <i>A. xylosoxidans</i> ssp. <i>dentrificans</i> TR1	Produkcja enzymów rozkładających triclosan
	<i>E. faecalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Brak genu <i>fabI</i> , zamiast niego gen <i>fabK</i>
nabyta	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. tuberculosis</i>	Oporność uwarunkowana mutacją genu reduktazy ACP (<i>fabI</i>) lub <i>inhA</i> (u <i>Mycobacterium</i>)
	<i>E. coli</i>	Czynne usuwanie (efflux); mutacje powodujące nadekspresję genów <i>marA</i> (kodujące aktywatory transkrypcji) oraz obecność genów <i>acrAB</i> (kodujące wielolekowe pompy)
	<i>S. aureus</i>	Zwiększona ekspresja genu <i>fabI</i> u szczepów szpitalnych

Tabela 3. Badania *in vitro* wrażliwości szczepów gronkowców na triclosan, wg [26].

Drobnoustroj (liczba izolatów)	MIC ₅₀ [µg/ml]	MIC ₉₀ [µg/ml]	Zakres [µg/ml]
<i>S. aureus</i> (100)	0.12	0.25	0.06-4.0
MSSA (50)	0.12	0.12	0.06-2.0
MRSA (50)	0.12	0.25	0.06-4.0
<i>S. epidermidis</i> (96)	0.12	8	0.03-8.0
MSSE (49)	0.12	1	0.03-8.0
MRSE (47)	0.12	8	0.03-8.0

MIC₅₀ - minimalne stężenie hamujące wzrost 50% populacji

MIC₉₀ - minimalne stężenie hamujące wzrost 90% populacji

MSSA - *S. aureus* wrażliwy na metycylinę

MRSA - *S. aureus* oporny na metycylinę

MSSE - *S. epidermidis* wrażliwy na metycylinę

MRSE - *S. epidermidis* oporny na metycylinę

nych. U *E. coli* przejawia się ona nadekspresją genów *marA*, *soxS* lub *acrAB* (kodujący wielolekową pompę - efflux). Podobne zmiany wykazały badania przeprowadzone u *Salmonella enterica*. Oba te gatunki nabyły oporność na triclosan, która wiąże się także ze zmniejszeniem wrażliwości tych bakterii na antybiotyki. Badania jednoznacznie dowodzą występowanie krzyżowej oporności na triclosan i antybiotyki - szczepy o obniżonej wrażliwości na triclosan wykazywały również zmniejszoną wrażliwość na antybiotyki [17,23].

Badania nad chorobotwórczością *Campylobacter* spp. izolowanych od ludzi i zwierząt pokazują, że szczepy mniej wrażliwe na triclosan były znacząco bardziej odporne na różne antybiotyki (ciprofloksacyna, chloramfenikol, erytromycyna). Wykazano również, że wielooporne szczepy *Campylobacter jejuni* i *C. coli* są mniej wrażliwe na triclosan dzięki zwiększeniu aktywności czynnej pompy (efflux) usuwającej związki szkodliwe [22].

Istnieje także kilka informacji na temat wzrostu oporności na triclosan wśród bakterii środowiskowych. Izolaty *Pseudomonas putida* i *Alcaligenes xylosoxidans* spp. *dentrificans*, wykazywały wysoki stopień oporności na triclosan w związku z produkcją enzymu, który go rozkłada [18]. Wykazano również możliwość przeniesienia genów oporności ze szczepów *Stenotrophomonas maltophilia* do innych pateczek niefermentujących np. *P. aeruginosa*, a także do pateczek z rodziny *Enterobacteriaceae* [30]. *S. maltophilia* jest wszechobecną Gram-ujemną pateczką niefermentującą, patogenem oportunistycznym, mogącym wywoływać zakażenia szpitalne, niekiedy izolowaną z płwociny pacjentów z mukowiscydozą. Charakteryzuje się dużą wielolekoopornością, głównie na antybiotyki β-laktamowe. Dokładne badania wykazały, że w wyniku ekspozycji *S. maltophilia* na triclosan wyrastają mutanty z nadekspresją pompy *smDEF*, która zapewnia właśnie tę oporność [25].

Nadużycie środków przeciwbakteryjnych w domowych środkach czystości może doprowadzić do wzrostu oporności krzyżowej na te substancje oraz antybiotyki i chemioterapeutyki. Spowodowane jest to faktem, że triclosan posiada podobnie jak niektóre antybiotyki miejsce docelowe w komórce bakteryjnej (ENR).

Jak wynika z badań mutacja w genie *inhA* (odpowiedniku genu *fabI*) u mutantów *M. smegmatis* powoduje współoporność na triclosan i izoniazyd [15]. Czynne usuwanie związków z komórki (efflux) jest istotnym mechani-

zmem oporności na różne środki przeciwbakteryjne, w tym triclosan. Pompy te nie są specyficzne dla związków, które czynnie usuwają z wnętrza komórki bakteryjnej, mogą więc usuwać substancje, które nie są zbliżone do siebie budową chemiczną. Według badań triclosan wykazywał powinowactwo do trzech różnych pomp u *P. aeruginosa*. Wyniki doświadczeń wskazywały, że ekspozycja na triclosan i inne środki przeciwbakteryjne może wyselekcjonować patogeny wielolekooporne w wyniku nadekspresji podobnych pomp. Ponadto geny kodujące takie pompy mogą być przenoszone do innych, jeszcze wrażliwych komórek bakteryjnych *P. aeruginosa* i wywoływać oporność [3].

4. PODSUMOWANIE

Powszechnie wiadomo, że nadużywanie antybiotyków przyczyniło się do powstania szczepów opornych. Jednak powszechne stosowanie (a nawet nadużywanie) innych substancji o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, w tym triclosanu, może doprowadzić do wzrostu oporności bakterii na te substancje. Opinie naukowców na temat stosowania triclosanu w pastach do zębów są podzielone. Z jednej strony związek ten skutecznie usuwa płytkę nazębną, z drugiej jednak może zakłócić równowagę mikroflory w jamie ustnej i doprowadzić do wzrostu oporności mikroorganizmów. Poza tym intensywne użycie triclosanu w gospodarstwach domowych, w przemyśle i szpitalach skutkuje szerokim rozprzestrzenieniem się tego związku w ściekach. Konsekwencją tego jest jego kumulacja w zbiornikach wodnych i osadzie rzecznej. Obecność triclosanu w stężeniach bakteriobójczych w środowisku prowadzi zarówno do niebezpiecznego wzrostu oporności na triclosan, jak i na inne środki przeciwbakteryjne wśród bakterii środowiskowych. Wiadomo, że wysokie stężenia triclosanu powodują selekcję szczepów opornych na ten związek. Przypuszczalnie również niskie stężenia powiązane z jego intensywnym użyciem mogą spowodować wyselekcjonowanie wśród drobnoustrojów mutantów z opornością na triclosan a także na wiele innych substancji antybakteryjnych.

Coraz częściej producenci kosmetyków, środków pielęgnacyjnych i środków czystości polecają swoje produkty ze względu na ich działanie antybakteryjne. Informacja, że coś działa przeciwbakteryjnie jest dla większości konsumentów dużą zachętą, bo przecież bakterie to zagrożenie dla zdrowia. Jednak warto się zastanowić, czy stałe używanie takich środków zawsze służy naszemu zdrowiu.

BIBLIOGRAFIA

- Adolfsson-Erici M., Petterson M., Parkkonen J., Sturve J. Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere*, 2002, 46: 1485-1489
- Bhargava H.N., Leonard P. A. Triclosan: applications and safety. *Am. J. Infect Control*.1996, 24: 209-218
- Chuanchuen, R., Beinlich K., Hoang T. T., Becher A., Karkhoff-Schweizer R. R., Schweitzer H. P. Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects nfxB mutants overexpressing MexCD-OprJ. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45: 428-432
- Ciba speciality Chemicals. Value beyond chemistry. /www.cibasc.com/
- Citizen Petition to the U. S. Food and Drug Administration (FDA) to Ban Triclosan. (2005)
- Davies J. Inactivation of antibiotics and dissemination of resistance genes. *Science* 1994, 264: 375-382
- Durbize E., Vigan M., Puzenat E. Spectrum of cross-photosensitization in 18 consecutive patients with contact photoallergy to ketoprofen: associated photoallergies to non-benzophenone-containing microbes. *Contact Dermatitis*, 2003, 48: 144-149
- Fan F., Yan K., Wallis N. G., Reed S., Moore T. D., Rittenhouse S. F., DeWolf W. E. Jr., Huang J., McDevitt D., Miller W. H., Seefeld M. A., Newlander K. A., Jakas D. R., Head M. S., Payne D. J. Defining and combating the mechanisms of triclosan resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46: 3343-3347
- FDA. Glossary of Pesticide Chemicals. June 2005
- Heath R. J., Li J., Roland G. E., Rock C. O. Inhibition of the *Staphylococcus aureus* NADPH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductase by triclosan and hexachlorophene. *J. Biol. Chem.* 2000, 275: 4654-4659
- Hoang T. T., Schweizer H. P. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. *J. Bacteriol.* 1999, 181: 5489-5497
- Jones R. D., Jampani H. B., Newman J. L., Lee A. S. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am. J. Infect. Control.* 2000, 28: 184-196
- Latch D. E., Packer J. L., Stender B. L., VanOverbeke J., Arnold W. A., McNeil K. Aqueous photochemistry of triclosan: formation of 2,4-dichlorophenol, 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxin and oligomerization products. *Environ. Toxicol. Chem.* 2005, 24: 517-525.
- Levy C. W., Roujeinikova A., Sedelnikova S., Baker P. J., Stuitje A. R., Slabas A. R., Rice D., Rafferty J. B. Molecular basis of triclosan activity. *Nature*, 1999, 398: 383-384
- McMurry L. M., McDermott P. F., Levy S. B. Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrob. Agents Chemother.*1999, 43: 711-713
- McMurry L. M., Oethinger M., Levy S. B. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature*, 1998, 394: 531-532
- McMurry L. M., Oethinger M., Levy S. B. Overexpression of *marA*, *soxS*, or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998, 166: 305-309
- Meade M. J., Waddell R. J., Callahan T. M. Soil bacteria *Pseudomonas putida* and *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *denitificans* inactivate triclosan in liquid and solid substrates. *FEMS Microbiol. Lett.* 2001, 204: 45-48
- Miller T. L., Larusso D. J., Walsh M. L., Deinzer M. L. The acute toxicity of penta-hexa-, and heptachlorohydroxydiphenyl ethers in mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1983, 12: 245-253
- Perozzo R., Kuo M., Sidhu A. S., Valiyaveetil J. T., Bittman R., Jacobs. W.R. Jr. Fidock D. A, Sacchettini J.C. Structural elucidation of the specificity of the antibacterial agent triclosan for malarial enoyl-acyl carrier protein reductase. *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 13106-13114
- Qiu X., Janson Ch. A, Court R. J., Smyth M. G., Payne D. J., Abel-Meguid S.S. Molecular basis for triclosan activity involves a flipping loop in the active site. *Protein Science*, 1999, 8: 2529-2532
- Randall L. P., Ridley A. M., Cooles S. W., Sharma M., Sayers A. R., Pumbwe L., Newell D. G., Piddock L. J., Woodward M.J. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 52: 507-510
- Randall L. P., Cooles S. W., Piddock L. J., Woodward M. J. Effect of triclosan or a phenolic farm disinfectant on the selection of antibiotic-resistant *Salmonella enterica*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 54:621-627.
- Russell A. D. Whither triclosan? *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53: 693-695
- Sanchez P., Moreno E., Martinez J. L The biocic triclosan selects *Stenotrophomonas maltophilia* mutants that overproduce the SmeDEF multidrug efflux pump. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49: 781-782
- Schmid M.B., Kaplan N. Reduced triclosan susceptibility in methicillin-resistance *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48: 1397-1399
- Suller M. T. E., Russell A. D. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000, 46: 11-18
- Wammer K. H., Lapara T. M., McNeil K., Arnold W. A., Swackhamer D. L. Changes in antibacterial activity of triclosan and sulfa drugs due to photochemical transformations. *Environ. Toxicol. Chem.* 2006, 25: 1480-1486
- Wilson B. A., Orvos D. R., Versteeg D. J., Inauen J., Capdevielle M. Aquatic toxicity of triclosan. *Environ. Toxicol. Chem.* 2002, 21: 1338-1349
- Yazdankhah, S. P., Scheie A. A., Hoiby E. A., Lunestad B. T, Heir E., Fotland T. O., Naterstad K., Kruse H. Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: an overview. *Microb. Drug Resist.* 2006,12: 83-90