

УДК 579.243, 57.033, 57.042.2

Научная статья

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-384-7-91-95

Е.П. Мирошникова

А.Е. Аринжанов

Ю.В. Килякова

О.А. Черногорец

А.Н. Сизенцов ✉

Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия

✉ asizen@mail.ru

Поступила в редакцию:
14.12.2023Одобрена после рецензирования:
02.06.2024Принята к публикации:
17.06.2024

Research article

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-384-7-91-95

Elena P. Miroshnikova

Azamat E. Arinzhanov

Yulia V. Kilyakova

Olga A. Chernogorets

Alexey N. Sizentsov ✉

Orenburg State University, Orenburg, Russia

✉ asizen@mail.ru

Received by the editorial office:
14.12.2023Accepted in revised:
02.06.2024Accepted for publication:
17.06.2024

Оценка аддитивного эффекта взаимодействия фитобиотиков с цинком на *Quorum Sensing* *P. aeruginosa* на модели *in vitro*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Развитие сектора аквакультуры является одним из перспективно развивающихся направлений, способствующих обеспечению продовольственной безопасности человечества в мире. Однако все водные животные восприимчивы к воздействию негативных факторов, приводящих к снижению показателей интенсивности роста, снижению качества готовой продукции и т. д.

Методы. В работе представлены экспериментальные данные исследования аддитивного эффекта комбинации различных коммерческих фитобиотических препаратов с цинком на чувство кворума и ингибирующие характеристики на модели полирезистентного штамма *P. aeruginosa*. Выбор штамма обусловлен его высокими резистентными характеристиками, способностью к биопленкообразованию, а также возможностью визуальной оценки воздействия тестируемых соединений на Quorum Sensing (QS) систему за счет подавления образования пигмента пиоцианина, обеспечивающие факторы вирулентности и рост биопленки. В качестве регулирующих рост тестируемого штамма факторов использовали препараты «Бутитан», «Пробиоцид®-Фито», «Интебио», в качестве источника катионов цинка использовали $ZnSO_4$. Использование диффузионного метода агаровых лунок позволило оценить не только уровень ингибирующего действия исследуемых соединений, но и наличие их воздействия (QS) системы.

Результаты. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о выраженном влиянии катионов цинка на продукцию пигмента пиоцианина (0,25 мМ/мл), как и на тестируемые препараты из группы кормовых фитобиотиков в концентрациях 100 мг/мл. Установлено наличие достоверно значимых различий ($p \leq 0,001$) воздействия на (QS) в комбинациях цинка с фитобиотиками в концентрациях 0,13 мМ/мл $ZnSO_4$ и экстрактов препаратов 50 мг/мл с наиболее высокими показателями у «Пробиоцид®-Фито». Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности использования исследуемых фитобиотиков в комбинации с эссенциальными элементами в качестве альтернативы кормовых антибиотиков в кормлении рыб, для профилактики инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: фитобиотики, *P. aeruginosa*, цинк, аддитивный эффект, *Quorum Sensing*

Для цитирования: Мирошникова Е.П., Аринжанов А.Е., Килякова Ю.В., Черногорец О.А., Сизенцов А.Н. Оценка аддитивного эффекта взаимодействия фитобиотиков с цинком на *Quorum Sensing* *P. aeruginosa* на модели *in vitro*. *Аграрная наука*. 2024; 384(7): 91–95.
<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-384-7-91-95>

© Мирошникова Е.П., Аринжанов А.Е., Килякова Ю.В., Черногорец О.А., Сизенцов А.Н.

Evaluation of the additive effect of the interaction of phytobiotics with zinc on *Quorum Sensing* *P. aeruginosa* in an *in vitro* mode

ABSTRACT

Relevance. The development of the aquaculture sector is one of the promising developing areas that contribute to ensuring the food security of mankind in the world. However, all aquatic animals are susceptible to the impact of negative factors leading to a decrease in growth rates, a decrease in the quality of finished products, etc.

Methods. The paper presents experimental data on the study of the additive effect of a combination of various commercial phytobiotic drugs with zinc on the sense of quorum and inhibitory characteristics on a model of a polyresistant strain of *P. aeruginosa*. The choice of the strain is due to its high resistance characteristics, ability to biofilm formation, as well as the ability to visually assess the impact of the tested compounds on the Quorum Sensing (QS) system by suppressing the formation of the pyocyanin pigment, which provides virulence factors and biofilm growth. Butitan, Probiocid®-Phyto, and Intebio preparations were used as factors regulating the growth of the tested strain; $ZnSO_4$ was used as a source of zinc cations. The use of the diffusion method of agar wells allowed us to evaluate not only the level of the inhibitory effect of the studied compounds, but also the presence of their influence (QS) of the system.

Results. The experimental data obtained indicate a pronounced effect of zinc cations on the production of the pyocyanin pigment (0.25 mM/ml), as well as the tested preparations from the group of fodder phytobiotics at concentrations of 100 mg/ml. The presence of significantly significant differences ($p \leq 0.001$) in the impact on (QS) in combinations of zinc with phytobiotics at concentrations of 0.13 mM/ml $ZnSO_4$ and extracts of drugs 50 mg/ml was established, with the highest rates in "Probiocid®-Phyto". Thus, the data obtained allow us to conclude that the use of the studied phytobiotics in combination with essential elements is promising as an alternative to feed antibiotics in fish feeding, for the prevention of infectious diseases.

Key words: phytobiotics, *P. aeruginosa*, zinc, additive effect, *Quorum Sensing*

For citation: Miroshnikova E.P., Arinzhanov A.E., Kilyakova Yu.V., Chernogorets O.A., Sizentsov A.N. Evaluation of the additive effect of the interaction of phytobiotics with zinc on Quorum Sensing *P. aeruginosa* in an *in vitro* model. *Agrarian science*. 2024; 384(7): 91–95 (in Russian).
<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-384-7-91-95>

© Miroshnikova E.P., Arinzhanov A.E., Kilyakova Yu.V., Chernogorets O.A., Sizentsov A.N.

Введение/Introduction

Условия повышения конкурентоспособности сельскохозяйственной продукции, направленные не только на увеличение продуктивности, но и на повышение качества готовой продукции, требуют от производителей использования различных кормовых добавок. Применение кормовых антибиотиков направлено на борьбу с биотическими стрессорами. Несмотря на очевидные преимущества, постоянное использование антибиотиков способствует развитию резистентности как условно-патогенных, так и патогенных микроорганизмов, что в конечном итоге послужило запретом на их использование.

В качестве альтернативы использования кормовых антибиотиков в настоящее время используются экологически чистые добавки, позволяющие избежать прямого и косвенного воздействия на водную экосистему и здоровье человека. Широкое использование фитобиотиков и экстрактов лекарственных трав в аквакультуре обусловлено их эффектами, стимулирующими рост, а также противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [1].

Фитобиотики — это кормовые добавки растительного происхождения, которые богаты различными биологически активными соединениями (фитохимическими веществами) с высокой питательной и (или) нутрицевтической ценностью, что позволяет их использовать в качестве биостимуляторов для сельскохозяйственных целей [2].

Многие водные микроорганизмы обладают способностью к формированию биопленок, регуляция образования которых обусловлена системой Quorum Sensing. Чувство кворума (QS) — это система межклеточной коммуникации, основанная на плотности клеток, которая играет ключевую роль в регуляции бактериальной вирулентности и образовании биопленки [3, 4]. QS не только реагирует на изменения бактериальной популяции, но также может реагировать на сигналы стресса окружающей среды. Эту пластичность следует принимать во внимание при исследовании и разработке терапевтических средств против QS [5].

В научной литературе представлены данные о возможном формировании совместных эволюционных сообществ, в которых растения производят флавоноиды, которые функционируют для поддержания симбиотических бактерий за счет усиления QS, одновременно подавляя потенциальные патогенные микроорганизмы для ингибирования QS [6]. Так, например, введение флавоноидов (флоретина, хризина и нарингенина) в культуру *P. aeruginosa* изменяет транскрипцию промоторов-мишеней, контролируемых определением кворума, и подавляет выработку факторов вирулентности, подтверждая их потенциал в качестве противоифекционных средств, которые действуют за счет традиционных бактерицидных или бактериостатических механизмов [7].

Представленные в литературе данные по изучению свойств лигнанов (сезамина и сезамолина), выделенных из кунжута (*Sesamum indicum* L.), против *P. aeruginosa* в отношении антикворумного восприятия и антибиопленочных свойств на основании действия изучения механизмов лигнанов на пути QS по средству экспрессии гена QS и проведения анализа *in silico*, свидетельствуют о том, что выделенные лигнаны проявляют активность в

отношении определения Quorum Sensing в концентрации 75 мкг/мл, не влияя на рост бактерий.

Было установлено снижение продукции факторов вирулентности, таких как пиоцианин, протеазы, эластаза и хитиназа. Лигнаны сильно повлияли на важные компоненты биопленки *P. aeruginosa*, включая альгинат, экзополисахариды и рамнолипиды [8].

Эфирные масла цитрусовых получили статус GRAS (международный нормативный статус безопасности пищевых продуктов) и могут использоваться в качестве антимикробных добавок для контроля бактериального кворума от потенциальных пищевых бактериальных патогенов. María C. Luciardi с соавт. были определены химический состав и ингибирующая активность эфирных масел *Citrus paradisi* (грейпфрута), полученных методом холодного отжима и методом холодного отжима с последующей паровой дистилляцией, в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Эфирные масла в концентрации 0,1 мг/мл не влияли на развитие бактерий, но ингибировали образование биопленки *P. aeruginosa* на 52–55%, жизнеспособность прикрепления — на 45–48%, продукцию аутоиндукторов и активность эластазы — на 30–56%. Лимонен был менее эффективен в ингибировании *P. aeruginosa*, чем эфирные масла, что свидетельствует о синергическом эффекте второстепенных компонентов [9].

Использование комплексов металлов для снижения или ингибирования факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* также является многообещающей стратегией лечения и контроля инфекций, вызванных этим патогеном с множественной лекарственной устойчивостью. Так, например, комплекс медь-CUR (комплекс пентагидрата сульфата меди (II) и куркумина) в концентрации 1/4 МПК (минимальная подавляющая концентрация) имеет наиболее выраженные ингибирующие характеристики на образование биопленок, продукцию альгината и пиоцианина [10].

Основываясь на вышеизложенном, была сформулирована цель проводимого исследования: оценить уровень аддитивного эффекта взаимодействия кормовых фитобиотиков в комплексе с цинком на Quorum Sensing бактериальной популяции клеток на модели *P. aeruginosa* в условиях *in vitro*.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Экспериментальные исследования проводились на кафедре биохимии и микробиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет» с января по февраль 2022 года.

В качестве объекта исследования использовался почвенный изолят штамма *P. aeruginosa*. Чистые культуры были получены методом высева суспензии почвенных образцов в разведении 10^{-5} с последующим пересевом и предварительной идентификацией на основании тинкториальных, морфологических и культуральных характеристик. Окончательная видовая идентификация осуществлялась методом матрично-активированной лазерной десорбции (ионизации) с времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI ToF MS)¹. Выбор данного микроорганизма обусловлен возможностью оценки воздействия тестируемых соединений на Quorum Sensing факторов (образование пигмента пиоцианина), обеспечивающих факторы вирулентности и рост биопленки.

¹ Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией (ионизацией) (MALDI-ToF MS) для индикации и идентификации возбудителей I–II групп патогенности. Меганорм. Система нормативных документов. <https://meganorm.ru/Data2/1/4293761/4293761699.htm>

В качестве факторов воздействия на QS-систему в эксперименте использовали следующие фитобиотические комплексы:

«Бутитан» — согласно инструкции эффективность биологического действия достигается вследствие синергетического эффекта экстракта сладкого каштана и бутирата кальция, входящих в состав кормовой добавки. Производитель «Танин Севница» (Словения). Входящие в состав экстракта сладкого каштана полифенолы повышают переваривание и всасывание питательных веществ, улучшают состояние слизистой желудочно-кишечного тракта и способствуют усилению кишечного иммунитета, что в свою очередь обеспечивает повышение производственных показателей в виде среднесуточного прироста [11].

«Пробиоцид®-Фито» — это комплекс на основе органических кислот и эфирного масла лемонграсса и пробиотических штаммов, способствующий формированию нормофлоры в желудочно-кишечном тракте и нормализации процессов пищеварения разработанный компанией ООО «Биотроф» (Россия). Входящие в состав препарата натуральные эфирные масла обладают выраженным антимикробным и антиоксидантным действием. Применение данной кормовой добавки снижает вероятность развития дисбактериоза у животных и птицы и повышает устойчивость к осложнениям, обусловленным стрессовыми ситуациями кормового и технологического характера [12].

«Интербио» — это натуральный заменитель кормовых антибиотиков на основе эфирных масел чеснока, лимона, чабреца и эвкалипта, разработанный в компании ООО «Биотроф» (Россия), для широкого применения как в птицеводстве, так и в животноводстве. Согласно опубликованным данным, данный фитобиотик обладает антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [13].

В качестве активатора антиQS-активности фитобиотических соединений использовали чистый для анализа (ЧДА) $ZnSO_4 \times 7H_2O$.

Для реализации поставленной цели использовалось устройство для вырезания лунок в толще агаризованного субстрата², обеспечивающего равномерно удаленное распределение зон тестируемых концентраций фитохимических соединений и их комплексов с $ZnSO_4 \times 7H_2O$. Комбинирование с методикой серийного разведения обеспечивало установление зон ингибирования роста, наличие аддитивного и

кворум-зависимого эффектов на основании визуальной оценки степени влияния тестируемых веществ как на рост используемого в эксперименте микроорганизма (зона ингибирования и пигментации) в зависимости от тестируемой концентрации, полученной последовательным разведением фитобиотиков (100 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл) и раствора $ZnSO_4 \times 7H_2O$ (0,500 мМ/мл, 0,250 мМ/мл, 0,125 мМ/мл, 0,063 мМ/мл, 0,031 мМ/мл, 0,016 мМ/мл, 0,008 мМ/мл).

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с использованием офисного программного комплекса Microsoft Office с применением программы Excel (Microsoft, США) с обработкой данных в Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Достоверность различий полученных результатов определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В рамках проводимых экспериментальных исследований по оценке аддитивного эффекта взаимодействия тестируемых фитобиотических препаратов в комбинации с катионами цинка в структуре соли $ZnSO_4$ (выбор данного химического соединения обусловлен высокими показателями гидролиза) установлено, что все исследуемые препараты обладают выраженным действием на уровень пигментации исследуемого в работе изолята *P. aeruginosa* (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее высокими показателями воздействия на QS-систему обладает фитобиотик «Пробиоцид®-Фито» на основе органических кислот и эфирного масла лемонграсса (*Cymbopogon flexuosus*) в концентрации 100 мг/мл по отношению к «Бутитану» (на 60,47%) и «Интербио» (на 30,19%) (табл. 1).

Рис. 1. Оценка влияния тестируемых фитобиотиков, сульфата цинка и их комплексов на рост и QS *P. Aeruginosa*. А — «Бутитан», Б — «Пробиоцид-Фито», В — «Интербио»

Fig. 1. Evaluation of the effect of the tested phytobiotics, zinc sulfate and their complexes on the growth and QS of *P. aeruginosa*. A — «Butitan», Б — «Probiotsid-Fito», В — «Iterbio»

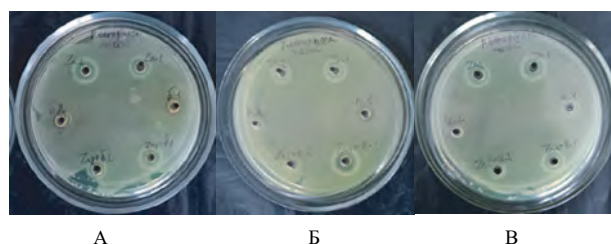


Таблица 1. Определение степени влияния тестируемых веществ и их комплексов на рост и QS клинического изолята *P. aeruginosa*
Table 1. Determination of the degree of influence of the tested substances and their complexes on the growth and QS of the clinical isolate *P. aeruginosa*

	Зона воздействия на QS и рост <i>P. aeruginosa</i> , мм					
Тестируемые вещества	$ZnSO_4$	«Бутитан»	$ZnSO_4$ + «Бутитан»	$ZnSO_4$	«Бутитан»	$ZnSO_4$ + «Бутитан»
Концентрация	0,250 мМ/мл	100 мг/мл	0,250 мМ/мл + 100 мг/мл	0,125 мМ/мл	50 мг/мл	0,125 мМ/мл + 50 мг/мл
$x \pm Sx$	16,40 ± 0,51	8,60 ± 0,25	15,00 ± 0,55***	13,60 ± 0,25	6,40 ± 0,40	11,4 ± 0,25***
Тестируемые вещества	$ZnSO_4$	«Пробиоцид-Фито»	$ZnSO_4$ + «Пробиоцид-Фито»	$ZnSO_4$	«Пробиоцид-Фито»	$ZnSO_4$ + «Пробиоцид-Фито»
Концентрация	0,250 мМ/мл	100 мг/мл	0,25 мМ/мл + 100 мг/мл	0,125 мМ/мл	50 мг/мл	0,125 мМ/мл + 50 мг/мл
$x \pm Sx$	17,80 ± 0,37	13,80 ± 0,74	17,80 ± 0,37**	13,60 ± 0,25	7,60 ± 0,25	13,20 ± 0,20***
Тестируемые вещества	$ZnSO_4$	«Интербио»	$ZnSO_4$ + «Интербио»	$ZnSO_4$	«Интербио»	$ZnSO_4$ + «Интербио»
Концентрация	0,250 мМ/мл	100 мг/мл	0,250 мМ/мл + 100 мг/мл	0,125 мМ/мл	50 мг/мл	0,125 мМ/мл + 50 мг/мл
$x \pm Sx$	17,00 ± 0,55	10,60 ± 0,40	14,4 ± 0,40	13,00 ± 0,32	—	10,20 ± 0,20***

Примечание: ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ — воздействия комплексов по отношению к действию фитобиотика.

² Сизенцов А.Н., Климова Т.А., Кван О.В., Быков А.В., Межуева Л.В., Сербова В.А., Сизенцов Я.А. Устройство для вырезания лунок в агаровом геле. Патент на изобретение № 2697770, дата государственной регистрации — 11.06.2019.

При оценке степени комбинированного действия исследуемых препаратов в комплексе с сульфатом цинка в концентрации 0,25 мМ/мл было установлено, что присутствие «Бутитана» и «Интербио» снижает уровень биологической активности цинка на 8,54% и 15,30% соответственно, в то время как присутствие препарата «Пробиоцид®-Фито» не оказывает влияния на антиQS-активность катионов цинка в отношении тестируемого штамма. Однако следует отметить, что все исследуемые комплексы в концентрации 100 мг/мл используемых препаратов имели более высокие показатели подавления пигментации (** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$).

Сравнительный анализ эффективности тестируемых комплексов при снижении концентрации цинка до 0,125 мМ/мл и исследуемых препаратов до 50 мг/мл показал, что наиболее высокие показатели угнетения выработки пиоцианина регистрируются на фоне применения «Пробиоцид®-Фито» и составляют 7,6 мм диаметрально удаленного эффекта действия, в то время как на фоне применения «Бутитана» данный показатель составил 6,4 мм, а «Интербио» не оказал визуально подтверждающего действия.

Обобщая полученные в ходе экспериментальных исследований данные, следует отметить, что наиболее высокие достоверно значимые результаты по оценке эффективности антиQS-активности получены на фоне применения препарата «Пробиоцид®-Фито», одним из основных действующих веществ которого является эфирное масло *Cymbopogon flexuosus* (лемонграсс), которое, согласно литературным данным, обладает высокими противомикробными, инсектицидными и антиоксидантными свойствами, а также высокими ингибирующими характеристиками в отношении

био пленкообразования (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium fortuitum* (ATCC 6841), *M. massiliense* (ATCC 48898) и *M. abscessus* (ATCC 19977) [12, 14–17].

Выводы/Conclusion

Критериально значимым показателем в проводимых исследованиях являлась оценка степени влияния комбинированного взаимодействия тестируемых веществ на рост и Quorum Sensing (QS) системы *P. aeruginosa*. Устойчивость представителей данного вида микроорганизмов обусловлена их способностью к био пленкообразованию обусловленной межклеточной коммуникации (QS), данная система контролирует и продукцию различных протеолитических ферментов (протеазы типа IV, эластазы и щелочные протеазы), экзотоксины (экзотоксин А, экзотоксин В и пиоцианин), сидеротрофы (пиовердин и пиохелин), рамнолипиды, цианистый водород и лейкины [16]. Выработка данных веществ обуславливает уровень патогенности и резистентности.

Полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований данные свидетельствуют о выраженном влиянии как катионов цинка, так и тестируемых препаратов из группы «кормовых фитобиотиков» в исследуемых концентрациях (0,25 мМ/мл и 0,125 мМ/мл для $ZnSO_4$ и 100 мг/мл для фитобиотиков) на продукцию пигмента пиоцианина. Наиболее высокими показателями биологической активности с точки зрения антиQS-эффективности (как в качестве однокомпонентного, так и в комплексе с соединениями цинка) обладает «Пробиоцид®-Фито» на основе органических кислот и эфирного масла лемонграсс (*Cymbopogon flexuosus*) и пробиотических штаммов микроорганизмов.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Материалы подготовлены в рамках конкурса Российского научного фонда 2022 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми научными группами» (соглашение от 27.12.2021 № 22-26-00281).

FUNDING

The materials were prepared as part of the 2022 competition of the Russian Science Foundation "Conducting fundamental scientific research and exploratory scientific research by small scientific groups" (Agreement of 27.12.2021 No. 22-26-00281).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dawood M.A.O. *et al.* Exploring the Roles of Dietary Herbal Essential Oils in Aquaculture: A Review. *Animals*. 2022; 12(7): 823. <https://doi.org/10.3390/ani12070823>
2. Bertocci F., Mannino G. Can Agri-Food Waste Be a Sustainable Alternative in Aquaculture? A Bibliometric and Meta-Analytic Study on Growth Performance, Innate Immune System, and Antioxidant Defenses. *Foods*. 2022; 11(13): 1861. <https://doi.org/10.3390/foods11131861>
3. Thi M.T.T., Wibowo D., Rehm B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(22): 8671. <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
4. O'Loughlin C.T., Miller L.C., Siryaporn A., Drescher K., Semmelhack M.F., Bassler B.L. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110(44): 17981–17986. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316981110>
5. Lee J., Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein & Cell*. 2015; 6(1): 26–41. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0100-x>
6. Rosier A., Bishnoi U., Lakshmanan V., Sherrier D.J., Bais H.P. A perspective on inter-kingdom signaling in plant-beneficial microbe interactions. *Plant Molecular Biology*. 2016; 90(6): 537–548. <https://doi.org/10.1007/s11103-016-0433-3>
7. Paczkowski J.E. *et al.* Flavonoids Suppress *Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2017; 292(10): 4064–4076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770552>
8. Anju V.T. *et al.* Sesamin and sesamol rescues *Caenorhabditis elegans* from *Pseudomonas aeruginosa* infection through the attenuation of quorum sensing regulated virulence factors. *Microbial Pathogenesis*. 2021; 155: 104912. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104912>

REFERENCES

1. Dawood M.A.O. *et al.* Exploring the Roles of Dietary Herbal Essential Oils in Aquaculture: A Review. *Animals*. 2022; 12(7): 823. <https://doi.org/10.3390/ani12070823>
2. Bertocci F., Mannino G. Can Agri-Food Waste Be a Sustainable Alternative in Aquaculture? A Bibliometric and Meta-Analytic Study on Growth Performance, Innate Immune System, and Antioxidant Defenses. *Foods*. 2022; 11(13): 1861. <https://doi.org/10.3390/foods11131861>
3. Thi M.T.T., Wibowo D., Rehm B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(22): 8671. <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
4. O'Loughlin C.T., Miller L.C., Siryaporn A., Drescher K., Semmelhack M.F., Bassler B.L. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110(44): 17981–17986. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316981110>
5. Lee J., Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein & Cell*. 2015; 6(1): 26–41. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0100-x>
6. Rosier A., Bishnoi U., Lakshmanan V., Sherrier D.J., Bais H.P. A perspective on inter-kingdom signaling in plant-beneficial microbe interactions. *Plant Molecular Biology*. 2016; 90(6): 537–548. <https://doi.org/10.1007/s11103-016-0433-3>
7. Paczkowski J.E. *et al.* Flavonoids Suppress *Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2017; 292(10): 4064–4076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770552>
8. Anju V.T. *et al.* Sesamin and sesamol rescues *Caenorhabditis elegans* from *Pseudomonas aeruginosa* infection through the attenuation of quorum sensing regulated virulence factors. *Microbial Pathogenesis*. 2021; 155: 104912. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104912>

9. Luciardi M.C., Blázquez M.A., Alberto M.R., Cartagena E., Arena M.E. Grapefruit essential oils inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Food Science and Technology International*. 2020; 26(3): 231–241. <https://doi.org/10.1177/1082013219883465>

10. Gholami M., Zeighami H., Bikas R., Heidari A., Rafiee F., Haghi F. Inhibitory activity of metal-curcumin complexes on quorum sensing related virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *AMB Express*. 2020; 10: 111. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01045-z>

11. Серакова А.А., Панов В.П., Просякова Е.А., Комарчев А.С., Воронин К.О., Цветкова В.А. Влияние кормовой добавки «Бутитан» («Фарматан ВСО») на гистофизиологическое состояние кишечной трубки и продуктивные качества цыплят-бройлеров. *Аграрная наука*. 2021; 4S: 60–65. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-347-4-60-65>

12. Манукян В.А., Харитонов Д.И., Байковская Е.Ю. Влияние применения эфирного масла лемонграсса в кормлении на неспецифический иммунитет цыплят-бройлеров. *Птицеводство*. 2021; 7–8: 34–37. <https://doi.org/10.33845/0033-3239-2021-70-7-8-34-37>

13. Егоров И.А. и др. Замещение кормовых антибиотиков в рационах. Сообщение II. Микробиота кишечника и продуктивность мясных кур (*Gallus gallus* L.) на фоне фитобиотики. *Сельскохозяйственная биология*. 2019; 54(4): 798–809. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2019.4.798rus>

14. Gündel S.d.S. et al. Nanoemulsions containing *Cymbopogon flexuosus* essential oil: Development, characterization, stability study and evaluation of antimicrobial and antibiofilm activities. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 118: 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.043>

15. Gao S. et al. Antimicrobial Activity of Lemongrass Essential Oil (*Cymbopogon flexuosus*) and Its Active Component Citral Against Dual-Species Biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Candida* Species. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10: 603858. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.603858>

16. Rossi G.G. et al. Antibiofilm activity of nanoemulsions of *Cymbopogon flexuosus* against rapidly growing mycobacteria. *Microbial Pathogenesis*. 2017; 113: 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.002>

17. Duplantier M, Lohou E, Sonnet P. Quorum Sensing Inhibitors to Quench *P. aeruginosa* Pathogenicity. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(12): 1262. <https://doi.org/10.3390/ph14121262>

9. Luciardi M.C., Blázquez M.A., Alberto M.R., Cartagena E., Arena M.E. Grapefruit essential oils inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Food Science and Technology International*. 2020; 26(3): 231–241. <https://doi.org/10.1177/1082013219883465>

10. Gholami M., Zeighami H., Bikas R., Heidari A., Rafiee F., Haghi F. Inhibitory activity of metal-curcumin complexes on quorum sensing related virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *AMB Express*. 2020; 10: 111. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01045-z>

11. Seryakova A.A., Panov V.P., Prosekova E.A., Komarchev A.S., Voronin K.O., Tsvetkova V.A. The effect of the feed additive "Butitan" ("Farmatan BCO") on the histophysiological state of the intestinal tube and the productive qualities of broiler chickens. *Agrarian science*. 2021; 4S: 60–65 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-347-4-60-65>

12. Manukyan V.A., Kharitonova D.I., Baykovskaya E.Yu. The Effects of an Acidifier with Essential Oil of Lemongrass on Non-Specific Immunity, Intestinal Microbiota, and Productive Performance in Broilers. *Ptitssevodstvo*. 2021; 7–8: 34–37 (in Russian). <https://doi.org/10.33845/0033-3239-2021-70-7-8-34-37>

13. Egorov I.A. et al. Poultry diets without antibiotics. II. Intestinal microbiota and performance of broiler (*Gallus gallus* L.) breeders fed diets with a phytobiotic. *Agricultural Biology*. 2019; 54(4): 798–809. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2019.4.798eng>

14. Gündel S.d.S. et al. Nanoemulsions containing *Cymbopogon flexuosus* essential oil: Development, characterization, stability study and evaluation of antimicrobial and antibiofilm activities. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 118: 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.043>

15. Gao S. et al. Antimicrobial Activity of Lemongrass Essential Oil (*Cymbopogon flexuosus*) and Its Active Component Citral Against Dual-Species Biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Candida* Species. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10: 603858. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.603858>

16. Rossi G.G. et al. Antibiofilm activity of nanoemulsions of *Cymbopogon flexuosus* against rapidly growing mycobacteria. *Microbial Pathogenesis*. 2017; 113: 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.002>

17. Duplantier M, Lohou E, Sonnet P. Quorum Sensing Inhibitors to Quench *P. aeruginosa* Pathogenicity. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(12): 1262. <https://doi.org/10.3390/ph14121262>

ОБ АВТОРАХ

Елена Петровна Мирошникова

заведующая кафедрой биотехнологии животного сырья и аквакультуры, доктор биологических наук, профессор
elenaakva@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3804-5151>

Азамат Ерсайнович Аринжанов

доцент кафедры биотехнологии животного сырья и аквакультуры, кандидат сельскохозяйственных наук
arin.azamat@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6534-7118>

Юлия Владимировна Киякова

доцент кафедры биотехнологии животного сырья и аквакультуры, кандидат биологических наук
fish-ka06@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2385-264X>

Ольга Андреевна Черногорец

младший научный сотрудник
velsh.leya@mail.ru

Алексей Николаевич Сизенцов

доцент кафедры биохимии и микробиологии, кандидат биологических наук
kwan111@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1099-3117>

Оренбургский государственный университет,
пр-т Победы, 13, корп. 2, Оренбург, 460018, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Elena Petrovna Miroshnikova

Head of the Department of Biotechnology of Animal Raw Materials and Aquaculture, Doctor of Biological Sciences, Professor
elenaakva@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3804-5151>

Azamat Ersainovich Arinzhonov

Associate Professor of the Department of Biotechnology of Animal Raw Materials and Aquaculture, Candidate of Agricultural Sciences
arin.azamat@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6534-7118>

Yulia Vladimirovna Kilyakova

Associate Professor of the Department of Biotechnology of Animal Raw Materials and Aquaculture, Candidate of Biological Sciences
fish-ka06@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2385-264X>

Olga Andreevna Chernogorets

Junior Researcher
velsh.leya@mail.ru

Alexey Nikolaevich Sizentsov

Associate Professor of the Department of Biochemistry and Microbiology, Candidate of Biological Sciences
kwan111@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1099-3117>

Orenburg State University,
13/2 Pobedy Ave., Orenburg, 460018, Russia