

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-29-55

УДК 581.192:576.8.095



Научная статья

МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ТЕСТЕ ИНГИБИРОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

*Д.Е. Шошин, К.Н. Атландерова,
Г.К. Дускаев, Е.А. Сизова*

Состояние вопроса. Отказ от антибиотиков в животноводстве побуждает к поиску новых более эффективных альтернатив, одной из которых являются фитохимические вещества – малые молекулы с выраженным биоактивным действием.

Материалы и методы. В статье рассмотрены физиологические свойства кверцетина, 7-гидроксикумарина, ванилина, транс-коричного альдегида, как действующих веществ из экстрактов некоторых растений. Проведена их биологическая аттестация в тесте ингибирования бактериальной люминесценции с применением рекомбинантного штамма *Escherichia coli* K12 TG1 в сравнении с антибиотическим препаратом тетрациклином.

Результаты. Установлены эффективные концентрации кверцетина, 7-гидроксикумарина, ванилина, транс-коричного альдегида, подавляющие 80, 50 и 20 % свечения в двух средах – H_2O и рубцовой жидкости, составляющие, соответственно в первом случае $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$; $6,1 \times 10^{-5}$ моль/л для транс-коричного альдегида; $3,9 \times 10^{-3}$; $1,9 \times 10^{-3}$; $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л для ванилина; $2,5 \times 10^{-1}$; $1,2 \times 10^{-1}$; $9,8 \times 10^{-4}$ моль/л для кверцетин дигидрата; $1,6 \times 10^{-2}$; $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л для 7-гидроксикумарина.

Заключение. Транс-коричный альдегид, ванилин, 7-гидроксикумарин и кверцетин обладают выраженным бактерицидным или бактериостатическим действием и могут быть использованы как альтернатива антибиотических препаратов в кормлении сельскохозяйственных животных, включая крупный рогатый скот. В частности, в среде рубцового содержимого наблюдается синергетически усиливающееся подавление бактериального штамма.

Ключевые слова: фитохимические вещества; малые молекулы; кверцетин; 7-гидроксикумарин; ванилин; транс-коричный альдегид; биолюминесценция; *Escherichia coli*

Для цитирования. Шошин Д.Е., Атландерова К.Н., Дускаев Г.К., Сизова Е.А. Малые молекулы в тесте ингибирования бактериальной люминесценции // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, №4. С. 29-55. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-29-55

Original article

SMALL MOLECULES IN BACTERIAL LUMINESCENCE INHIBITION TEST

*D.E. Shoshin, K.N. Atlanderova,
G.K. Duskaev, E.A. Sizova*

Background. The rejection of antibiotics in animal husbandry encourages the search for new more effective alternatives, one of which is phytochemicals – small molecules with pronounced bioactive effect.

Materials and methods. The article discusses the physiological properties of quercetin, 7-hydroxycoumarin, vanillin, trans-cinnamon aldehyde, as active substances from extracts of some plants. Their biological certification was carried out in the bacterial luminescence inhibition test using a recombinant strain of *Escherichia coli* K12 TGI in comparison with the antibiotic drug tetracycline.

Results. Effective concentrations of quercetin, 7-hydroxycoumarin, vanillin, trans-cinnamic aldehyde, suppressing 80, 50 and 20 % luminescence in two media – H₂O and scar fluid, respectively, have been established. $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$; $6,1 \times 10^{-5}$ mol/l for trans-cinnamon aldehyde; $3,9 \times 10^{-3}$; $1,9 \times 10^{-3}$; $4,9 \times 10^{-4}$ mol/l for vanillin; $2,5 \times 10^{-1}$; $1,2 \times 10^{-1}$; $9,8 \times 10^{-4}$ mol/l for quercetin dihydrate; $1,6 \times 10^{-2}$; $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$ mol/l for 7-hydroxycoumarin.

Conclusion. Trans-cinnamon aldehyde, vanillin, 7-hydroxycoumarin and quercetin have a pronounced bactericidal or bacteriostatic effect and can be used as an alternative to antibiotic preparations in feeding farm animals, including cattle. In particular, synergistically increasing suppression of the bacterial strain is observed in the environment of the scar content.

Keywords: phytochemicals; small molecules; quercetin; 7-hydroxycoumarin; vanillin; trans-cinnamon aldehyde; bioluminescence; *Escherichia coli*

For citation. Shoshin D.E., Atlanderova K.N., Duskaev G.K., Sizova E.A. Small Molecules in Bacterial Luminescence Inhibition Test. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2023, vol. 15, no. 4, pp. 29-55. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-29-55

Введение

Отказ от антибиотиков в животноводческой промышленности в виду рисков распространения резистентных штаммов и аккумуляции токсичных остатков в продуктах питания [29] побуждает к поиску наиболее эффективных альтернатив. В частности, все большее внимание уделяется естественной комбинации малых молекул растительного происхождения – фитобиотикам [2]. Поскольку установлено, что они не только подавляют патогенную микрофлору, например, *Salmonella typhimurium* [5], *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [25], *Candida albicans* [26], но также являются иммуностимуляторами [20], снижают окислительный стресс, модулируют показатели крови [13], повышают секрецию и ферментацию кишечника [48] совместно с продуктивными качествами животных [40]. По существу, это естественные агенты, используемые представителями царства *Plantae* для защиты от вредоносных микроорганизмов. Однако разнообразие их крайне велико, а свойства зависят от целой плеяды факторов [3], таких как вид растения, способ экстрагирования и очистки, место произрастания и т.д. Поэтому перед применением того или иного фитохимического вещества требуется проведение биологической аттестации, подразумевающей определение антибактериальных свойств последнего и позволяющей установить эффективные концентрации, рекомендуемые к использованию в кормлении.

В связи с чем, целью представленной работы является оценка фитогенных соединений ванилина, кумарина, коричного альдегида и кверцетина в тесте ингибирования бактериальной люминесценции.

Эффективность метода доказана на примере штаммов *Vibrio fischeri* и *Escherichia coli* при анализе токсичности сточных вод [36] и бактерицидной активности ультрадисперсных частиц металлов [44].

Материалы и методы

Испытание проводилось в трех повторностях на базе ЦКП БСТ РАН (<http://цкп-бст.рф>), г. Оренбург по схеме, представленной в таблице 1.

В качестве объекта исследования были отобраны следующие фитохимические вещества (Рисунок 1):

1) ванилин (CAS: 121-33-5, 99%; Acros Organics, США) – фенольный альдегид с молекулярной формулой $C_8H_8O_3$, в структуре которого присутствуют также гидроксильная и эфирная функциональные группы, прикрепленные к ароматическому кольцу. Это основной компонент экстракта стручков орхидеи *Vanilla planifolia* с выраженными противоопухолевыми, нейропротекторными, антибиотическими и антикворумными характеристиками [8].

Таблица 1.

Схема экспериментальных работ

| Параметры | Контроль (+) | Контроль (-) | Опыт 1 | Опыт 2 | Опыт 3 | Опыт 4 |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|--------------|----------------|------------------------|
| Эксперимент I | | | | | | |
| Объект исследования | H ₂ O | Тетрациклин | Ванилин (ВН) | Кумарин (КМ) | Кверцетин (КВ) | Коричный альдегид (КА) |
| Среда | H ₂ O | | | | | |
| Концентрация | - | 5 – 2,4×10 ⁻³ мг/мл | 0,25 моль/л – 1,5×10 ⁻⁸ моль/л | | | |
| Люминесцирующий штамм | <i>Escherichia coli</i> K12 TG1 | | | | | |
| Эксперимент II | | | | | | |
| Объект исследования | - | - | Ванилин (ВН) | Кумарин (КМ) | Кверцетин (КВ) | Коричный альдегид (КА) |
| Среда | Рубцовая жидкость | | | | | |
| Концентрация | - | - | Определяются по эксперименту I | | | |
| Люминесцирующий штамм | <i>Escherichia coli</i> K12 TG1 | | | | | |

2) 7-гидроксикумарин (CAS: 93-35-6; Acros Organics, США) – лактон о-оксикоричной кислоты, гетероциклическое соединение из класса бензопиренов состава C₉H₆O₃, получаемое из бобов тонка – семян *Dipterix odorata*. Кумарины и их производные обладают широким спектром биологически активных свойств, в частности: антикоагулянтными, бактерицидными, противовоспалительными, антиоксидантными, противовирусными и фермент-ингибирующими [15].

3) кверцетин дигидрат (CAS: 6151-25-3, 95+%; Acros Organics, США) – флавоноидное соединение структуры C₁₅H₁₀O₇ × 2H₂O, обнаруженное во многих растениях и обладающее антиоксидантной, антибактериальной и противопаразитарной активностью в купе с вазопротекторными и антииммуносупрессионными свойствами, демонстрирующее также способность смягчать действие микотоксинов [41].

4) транс-коричный альдегид, или циннамаль (CAS: 104-55-2, 99%; Acros Organics, США) – основной компонент эфирного масла *Cinnamotum sp.*, монотерпеновый углеводород C₉H₈O, применяемый в народной медицине

как антиоксидантное, противовоспалительное и антибактериальное средство при лечении диабета, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системы, синдромов Паркинсона и Альцгеймера [12].

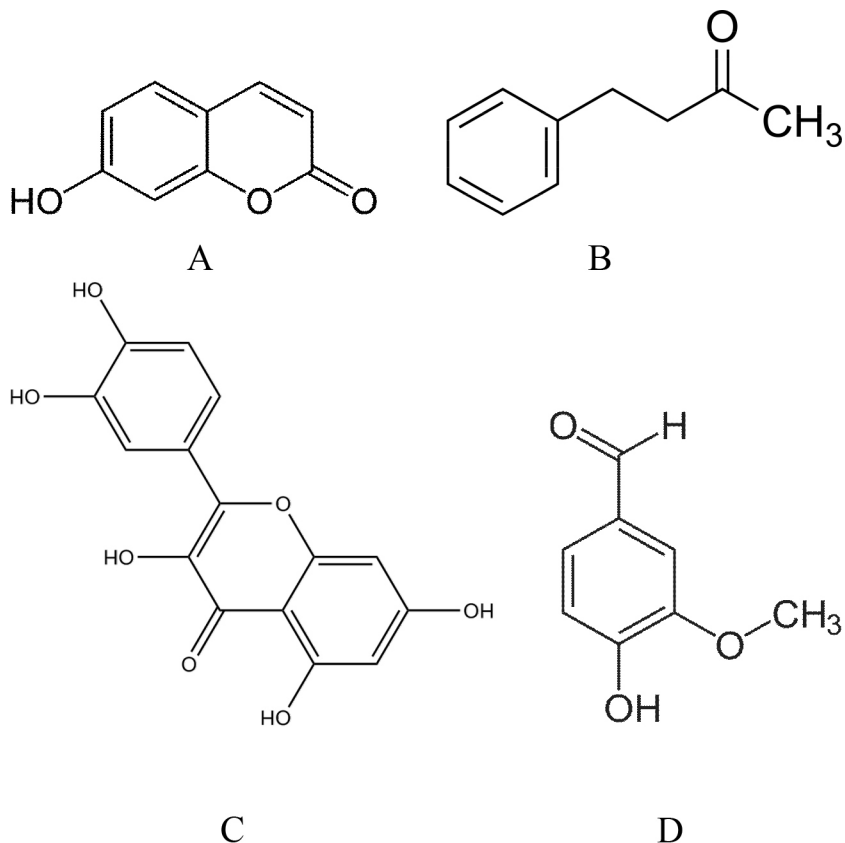


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений:

A – 7-гидроксикумарин, B – ванилин, C – кверцетин,
D – транс-коричный альдегид

Для оценки антибактериальных свойств навески фитохимических веществ, эквивалентные их молекулярным массам суспендировали в 1 мл дистиллированной воды, выдерживая в течение 30 минут на водяной бане при 40-45°C до полного растворения, перед применением встряхивали. В 96-луночном биOLUMИнесцентном планшете готовили серию разведений

кумарина, кверцетина, коричневого альдегида и ванилина в концентрациях от 0,25 до $1,5 \times 10^{-8}$ моль/л. В качестве положительного контроля использовали дистиллированную воду. В роли отрицательного контроля выступал антибиотический препарат тетрациклина гидрохлорид (ОАО «Тюменский химико-фармацевтический завод», Россия) в дозе от 5 до $2,4 \times 10^{-3}$ мг/мл, или от 0,01 до $4,9 \times 10^{-6}$ моль/л, соответственно.

Токсичность определяли с помощью рекомбинантного люминесцирующего штамма *Escherichia coli* K12 TG1, несущего гибридную плазмиду pUC19 с клонированными *luxCDABE* генами морского люминесцирующего организма *Photobacterium leiognathi* 54D10 (коммерческое название «Эколюм», «НВО ИММУНОТЕХ», Россия). Для этого 100 мкл бактериальной суспензии, подготовленной по методике, предложенной Е.С. Алешиной и соавторами [1] вносили в лунку к исследуемому образцу и инкубировали в течение 3 часов, фиксируя интенсивность люминесценции с периодом в 5 мин.

Аналогичный эксперимент в неингибиторных концентрациях проводили в среде рубцовой жидкости, отобранной через хроническую фистулу ($d=80$ мм, ANKOM Technology Corporation, США) спустя 3 часа после кормления у быка породы казахская белоголовая (250 кг, 10 мес), основной рацион которого включал 30% концентратов и 70% грубых кормов без добавления биоактивных соединений. Транспортировку осуществляли в течение 30 минут, поддерживая температурный режим 38,5 – 39,5°C. Перед использованием рубцовую жидкость тщательно встряхивали и процеживали.

Для графического отображения полученных результатов вычисляли относительное значение биолюминесценции по формуле:

$$A = I_o/I_k \times 100\%,$$

где I_k – светимость контрольной пробы, I_o – светимость опытной пробы.

Метод позволяет определить, как интенсифицирующие, так и ингибирующие, субтоксичные дозы, и, соответственно вывести концентрации, рекомендуемые к дальнейшему тестированию *in situ* и *in vivo*.

Результаты

Интенсивность люминесценции бактериального штамма в среде с добавлением исследуемых веществ изменялась обратно пропорционально концентрации последних, что отчетливо прослеживается на 30 минуте эксперимента, соответствующей стационарной фазе роста культуры в контроле (Рисунок 1).

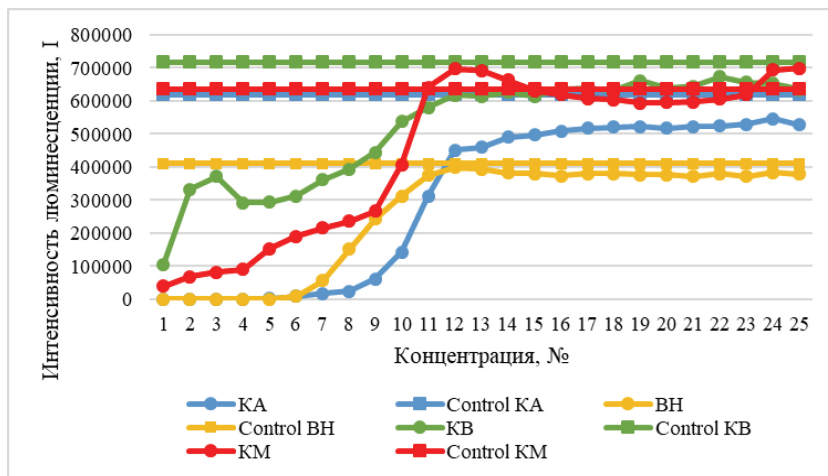


Рис. 1. Интенсивность люминесценции бактериального штамма *Escherichia coli* K12 TG1 при различной концентрации исследуемых веществ на 30 минуте эксперимента

Примечание: КА – транс-коричный альдегид; Control КА – показатели контрольной пробы в опыте с транс-коричным альдегидом; КМ – 7-гидроксикумарин; Control КМ – показатели контрольной пробы в опыте с 7-гидроксикумарином; КВ – кверцетин дигидрат; Control КВ – показатели контрольной пробы в опыте с кверцетин дигидратом; ВН – ванилин; Control ВН – показатели контрольной пробы в опыте с ванилином. Номера концентраций (моль/л): 1 – $2,5 \times 10^{-1}$; 2 – $1,2 \times 10^{-1}$; 3 – $6,2 \times 10^{-2}$; 4 – $3,1 \times 10^{-2}$; 5 – $1,6 \times 10^{-2}$; 6 – $7,8 \times 10^{-3}$; 7 – $3,9 \times 10^{-3}$; 8 – $1,9 \times 10^{-3}$; 9 – $9,8 \times 10^{-4}$; 10 – $4,9 \times 10^{-4}$; 11 – $2,4 \times 10^{-4}$; 12 – $1,2 \times 10^{-4}$; 13 – $6,1 \times 10^{-5}$; 14 – $3,1 \times 10^{-5}$; 15 – $1,5 \times 10^{-5}$; 16 – $7,6 \times 10^{-6}$; 17 – $3,8 \times 10^{-6}$; 18 – $1,9 \times 10^{-6}$; 19 – $9,5 \times 10^{-7}$; 20 – $4,8 \times 10^{-7}$; 21 – $2,4 \times 10^{-7}$; 22 – $1,2 \times 10^{-7}$; 23 – $6,0 \times 10^{-8}$; 24 – $3,0 \times 10^{-8}$; 25 – $1,5 \times 10^{-8}$;

При этом максимальным антибиотическим эффектом обладал транс-коричный альдегид (Опыт № 4): он подавлял свыше 80 % свечения (EC_{80}) вплоть до концентрации $9,8 \times 10^{-4}$ моль/л, что было идентично действию тетрациклина гидрохлорида. Примечательно при этом, что антибиотик в дозе ниже $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л стимулировал микробный кворум, и значения светимости были выше контрольных на 5,9-41,1% в зависимости от времени экспозиции, чего не наблюдалось у транс-коричного альдегида (Таблица 1). Менее выраженными бактерицидными свойствами обладали ванилин и 7-гидроксикумарин (Опыты № 1 и 2), с эффективными концентрациями $3,9 \times 10^{-3}$ и $1,6 \times 10^{-2}$ моль/л, соответственно, при этом первому также был присущ эффект горьмезиса в субтоксичных дозах с превышением

светимости контроля на 5,2-16,1%. Кверцетин же значительно подавлял люминесценцию лишь в 0,25-молярном растворе (Опыт № 3).

Таблица 1.

**Относительное значение люминесценции
Escherichia coli K12 TG1 в среде с различным содержанием исследуемых
веществ на трех временных промежутках**

| Вещество | Время, мин | Концентрация, моль/л | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | $2,5 \times 10^{-1}$ | $1,2 \times 10^{-1}$ | $6,2 \times 10^{-2}$ | $3,1 \times 10^{-2}$ | $1,6 \times 10^{-2}$ | $7,8 \times 10^{-3}$ | $3,9 \times 10^{-3}$ | $1,9 \times 10^{-3}$ | $9,8 \times 10^{-4}$ | $4,9 \times 10^{-4}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | $1,2 \times 10^{-4}$ | $6,1 \times 10^{-5}$ |
| Коричный альдегид | 0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 0,8 | 1,3 | 2,1 | 5,1 | 11,7 | 25,8 | 46,2 | 54,2 |
| | 90 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,6 | 1,6 | 3,6 | 11,8 | 31,7 | 67,0 | 83,0 | 79,3 |
| | 180 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 1,6 | 4,3 | 21,7 | 62,5 | 81,9 | 90,5 | 84,9 |
| | Среднее | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,7 | 1,8 | 3,7 | 13,0 | 35,7 | 63,2 | 78,5 | 76,9 |
| Ванилин | 0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 4,2 | 18,8 | 35,3 | 51,3 | 64,3 | 79,9 | 85,8 | 91,4 |
| | 90 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 1,2 | 12,6 | 30,1 | 52,1 | 68,3 | 83,4 | 82,8 | 85,0 |
| | 180 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 1,4 | 11,2 | 27,9 | 53,4 | 69,3 | 82,3 | 83,6 | 85,9 |
| | Среднее | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 1,9 | 13,2 | 31,4 | 53,8 | 69,2 | 82,8 | 84,5 | 87,1 |
| Кумарин | 0 | 9,0 | 15,4 | 15,9 | 18,0 | 26,1 | 35,2 | 39,2 | 46,1 | 50,3 | 60,8 | 85,7 | 90,0 | 96,2 |
| | 90 | 5,0 | 10,4 | 11,1 | 13,2 | 19,3 | 27,3 | 30,0 | 34,5 | 38,2 | 53,7 | 107 | 115 | 116 |
| | 180 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 1,6 | 4,3 | 21,7 | 62,5 | 81,9 | 90,5 | 84,9 |
| | Среднее | 4,8 | 9,3 | 9,9 | 11,5 | 17,0 | 23,5 | 26,2 | 30,8 | 36,5 | 54,2 | 96,3 | 103 | 104 |
| Кверцетин | 0 | 11,1 | 24,3 | 37,4 | 51,4 | 54,6 | 57,9 | 67,5 | 77,0 | 78,9 | 90,5 | 91,4 | 94,5 | 94,0 |
| | 90 | 30,5 | 59,0 | 50,3 | 59,9 | 73,0 | 81,7 | 83,4 | 77,6 | 74,6 | 75,4 | 77,0 | 77,8 | 76,3 |
| | 180 | 37,3 | 42,2 | 50,5 | 63,7 | 65,0 | 66,9 | 64,4 | 67,0 | 67,3 | 68,1 | 71,7 | 74,2 | 71,3 |
| | Среднее | 27,1 | 46,4 | 49,5 | 57,1 | 64,5 | 67,3 | 70,5 | 71,8 | 72,1 | 75,9 | 78,6 | 81,1 | 79,3 |
| Тетрациклин | 0 | | | | | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 9,0 | 70,6 | 107 | 111 | 96,1 |
| | 90 | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,6 | 42,2 | 106 | 120 | 117 |
| | 180 | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,6 | 56,6 | 129 | 115 | 110 |
| | Среднее | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 1,9 | 50,8 | 111 | 115 | 109 |

Примечание: Числовые параметры соответствуют величине относительного значения люминесценции А (%). Цветовая заливка – показателям ■ – Тох, ■ – ЕС₈₀, ■ – ЕС₅₀, ■ – ЕС₂₀, ■ – NTOX, ■ – NTOX+ то есть концентрациям ФБ, вызывающим свыше 95, 80, 50 и 20 % тушения биосенсора, а также стимулирующим люминесценцию (свыше 100 %) по сравнению с контролем

Также следует отметить, что динамика люминесценции во всех образцах была неоднородна. В частности, токсичность транс-коричного альдегида в концентрации $4,9 \times 10^{-4}$ (ЕС₅₀), снижалась от 88,3% в начале до 37,5% в конце эксперимента, что может быть связано с высокой степенью его ле-

тучести и постепенным испарением (Рисунок 2А). Тем не менее в высоких дозах (более $1,9 \times 10^{-3}$ моль/л) роста свечения не наблюдалось, что говорит о быстрой гибели прокариот. В то же время, в среде с ванилином относительные показатели свечения при определенной концентрации фактически не изменялись, что подразумевает наличие бактериостатического эффекта (Рисунок 2Б). Что касается кверцетин дигидрата и 7-гидроксикумарина, то здесь тенденция к снижению или росту свечения зависела от концентрации: в первом случае в диапазоне от $2,5 \times 10^{-1}$ до $3,1 \times 10^{-2}$ моль/л относительные значения люминесценции росли с первой до последней минуты эксперимента, в интервале $1,6 \times 10^{-2}$ до $1,9 \times 10^{-3}$ – только до 60-120 минут, после чего постепенно снижались, в концентрациях же ниже $9,8 \times 10^{-4}$ наблюдалось постепенное падение относительного значения люминесценции, не ведущее, однако, к критическим показателям (Рисунок 2В). Во втором случае токсичность пробы с определенной концентрацией увеличивалась пропорционально времени экспозиции в градации от $2,5 \times 10^{-1}$ до $9,8 \times 10^{-4}$ моль/л (Рисунок 2Г). Иными словами, можно говорить о различиях в механизме действия исследуемых веществ на бактериальную клетку.

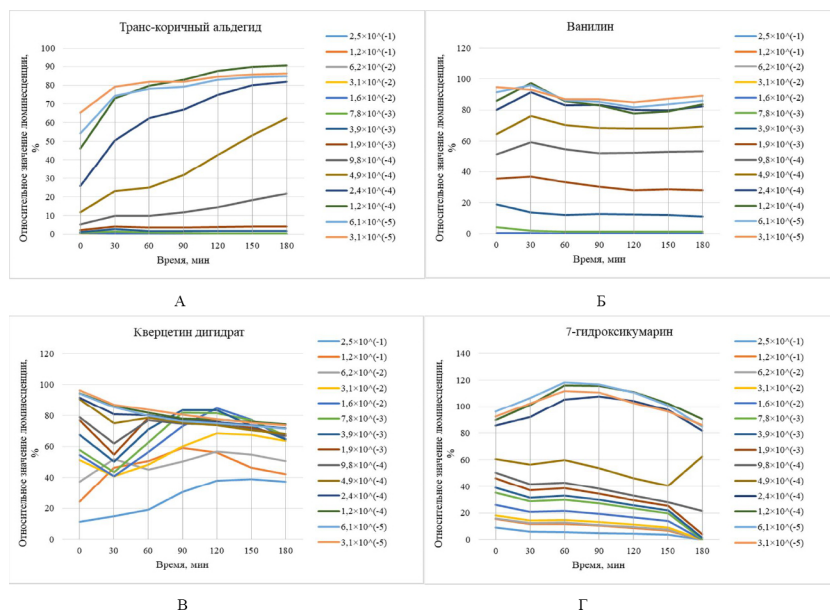


Рис. 2. Относительные значения люминесценции бактериального штамма *Escherichia coli* K12 TG1 в динамике на протяжении всего эксперимента

Таблица 2.

**Относительное значение люминесценции
Escherichia coli K12 TG1 в среде с различным содержанием исследуемых
веществ на трех временных промежутках**

| Вещество | Время, мин | Концентрация, моль/л | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|------|
| | | $9,8 \times 10^{-4}$ | $4,9 \times 10^{-4}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | $1,2 \times 10^{-4}$ | $6,1 \times 10^{-5}$ | $3,1 \times 10^{-5}$ | $1,5 \times 10^{-5}$ | $7,6 \times 10^{-6}$ | $3,8 \times 10^{-6}$ | $1,9 \times 10^{-6}$ | $9,5 \times 10^{-7}$ | $4,8 \times 10^{-7}$ | $2,4 \times 10^{-7}$ | $1,2 \times 10^{-7}$ | | | |
| Коричный альдегид | 0 | | | | | 0,1 | 0,2 | 1,2 | 2,4 | 4,4 | 11,0 | 25,6 | 46,4 | 67,7 | 88,4 | | | |
| | 90 | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 2,2 | 7,8 | 40,5 | 87,6 | 94,9 | 103 | 105 | | | |
| | 180 | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,8 | 11,7 | 73,2 | 91,2 | 94,5 | 97,1 | 99,0 | | | |
| | Среднее | | | | | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 1,8 | 8,0 | 41,6 | 68,1 | 78,6 | 89,3 | 97,6 | | | |
| Ванилин | 0 | | | | | 0,4 | 0,4 | 0,1 | 0,6 | 5,1 | 14,5 | 35,6 | 55,4 | 71,1 | 76,6 | 85,5 | 89,0 | 89,7 |
| | 90 | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 6,4 | 29,8 | 59,0 | 78,8 | 90,3 | 88,4 | 97,6 | 99,0 | 101 |
| | 180 | | | | | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 10,2 | 35,4 | 69,6 | 86,6 | 95,6 | 93,2 | 102 | 104 | 105 |
| | Среднее | | | | | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,2 | 7,2 | 26,6 | 54,8 | 73,6 | 85,7 | 86,1 | 95,0 | 97,5 | 98,7 |
| Кумарин | 0 | | | | | 29,8 | 40,0 | 37,5 | 42,9 | 43,3 | 45,6 | 46,0 | 53,6 | 63,5 | 69,7 | 77,0 | 101 | 93,8 |
| | 90 | | | | | 34,7 | 42,4 | 42,5 | 45,9 | 48,1 | 56,1 | 57,8 | 65,4 | 81,0 | 88,0 | 94,7 | 101 | 103 |
| | 180 | | | | | 33,9 | 40,1 | 39,1 | 43,5 | 45,0 | 52,3 | 55,5 | 65,5 | 85,3 | 91,7 | 97,8 | 107 | 107 |
| | Среднее | | | | | 32,8 | 40,9 | 39,7 | 44,1 | 45,5 | 51,4 | 53,1 | 61,5 | 76,6 | 83,1 | 89,8 | 103 | 101 |
| Кверцетин | 0 | 105 | 95,4 | 92,5 | 89,0 | 86,8 | 94,4 | 89,6 | 96,5 | 96,0 | 95,8 | 96,6 | 96,1 | 99,6 | 104 | | | |
| | 90 | 113 | 121 | 115 | 108 | 108 | 110 | 105 | 110 | 109 | 105 | 107 | 108 | 106 | 111 | | | |
| | 180 | 118 | 129 | 119 | 110 | 110 | 106 | 102 | 108 | 103 | 101 | 107 | 104 | 101 | 99,1 | | | |
| | Среднее | 112 | 115 | 109 | 102 | 102 | 103 | 99,3 | 105 | 103 | 100 | 103 | 103 | 102 | 105 | | | |

Примечание: Числовые параметры соответствуют величине относительного значения люминесценции А (%). Цветовая заливка – показателем ■ – Тох, ■ – ЕС₈₀, ■ – ЕС₅₀, ■ – ЕС₂₀, ■ – NTOX, ■ – NTOX+ то есть концентрациям ФБ, вызывающим свыше 95, 80, 50 и 20 % тушения биосенсора, а также стимулирующим люминесценцию (свыше 100%) по сравнению с контролем.

Таким образом в результате первого эксперимента были установлены следующие эффективные концентрации, подавляющие 80, 50 и 20 % люминесценции, соответственно: $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$; $6,1 \times 10^{-5}$ моль/л для транс-коричного альдегида; $3,9 \times 10^{-3}$; $1,9 \times 10^{-3}$; $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л для ванилина; $2,5 \times 10^{-1}$; $1,2 \times 10^{-1}$; $9,8 \times 10^{-4}$ моль/л для кверцетин дигидрата; $1,6 \times 10^{-2}$; $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л для 7-гидроксикумарина. Каждая третья из них как субингибиторная рекомендована к дальнейшему тестированию.

Во втором эксперименте исследуемые вещества в серии разведений, начиная от представленных выше концентраций, комбинировались с рубцовой жидкостью, которая в чистом виде в течение первых 30 минут также подавляет люминесценцию индикаторного организма, однако после этого интенсифицирует ее в пятикратном масштабе.

При этом было установлено, что транс-коричный альдегид, 7-гидроксикумарин и ванилин в купе с последней обладают синергетическим эффектом, еще более подавляя бактериальный штамм. Так действие первого было пролонгировано до разведения $1,9 \times 10^{-6}$, второго и третьего – до $3,8 \times 10^{-6}$ моль/л, в то время как кверцетин дегидрат не обнаружил никакой токсичности (Таблица 2).

Обсуждение

Биоактивное действие малых молекул обусловлено в первую очередь их способностью пересекать биологические барьеры и воздействовать на широкий спектр мишеней, включая ферменты, ионные каналы, рецепторные белки, РНК, ДНК, гликолипиды и т.д. При этом они могут выступать как ингибиторы, активаторы, агонисты и аллостерические регуляторы с высокой специфичностью действия [11], что определяет разнообразие молекулярных механизмов встраивания в метаболические пути и физиологических эффектов соответственно. Так, например, бактериостатическое действие ванилина, выявленное в представленной работе (Опыт № 1), подтверждается более ранними исследованиями его мембранно-активного потенциала [14]. Последний опосредуется рассеиванием градиента ионов калия и утратой рН-гомеостаза у *Lactiplantibacillus plantarum*, а также ингибированием дыхания у *Escherichia coli* и *Listeria innocua*, в дозах соответственно 0,05-0,1 и 0,01-0,04 моль/л. Причем первоначально эти эффекты не останавливают выработку АТФ.

В то же время у *Escherichia coli* в присутствии ванилина изменяется активность ряда транскрипционных факторов, ответственных в частности за развертывание потенциальных систем детоксикации, изменения в метаболизме углерода, активацию реакции на окислительный стресс и гомеостаз ионов металлов. Следствием этого становится смещение количественных соотношений отдельных компонентов протеома [37].

Вызывая митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс, ванилин также препятствует росту грибковых патогенов, таких как *Cryptococcus neoformans* [23] *Alternaria alternata* [39], представителей родов *Aspergillus*, *Penicillium* и *Fusarium*. Не остаются в стороне и бактерии порчи пищевых продуктов – *Pantoea agglomerans*, *Aeromonas enteropelogenes*, *Micrococcus lylae* и *Sphingobacterium spiritovorun*. Минимальные ингибиторные концентрации при этом составляют: от 12,5 до 13,3 мМ для грибов, и от 10 до 13,3 мМ для бактерий [33]. Ванилин также является отличным кворум ингибирующим агентом [32], что го-

ворит о широком диапазоне его действия относительно патогенной микрофлоры.

В свою очередь кверцетин, широко распространённый в растительном сообществе как компонент пигментов цветов, овощей и фруктов [31], ингибирует *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 20 мкг/мл ($5,9 \times 10^{-5}$ моль/л), *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli* в концентрации 300 мкг/мл ($0,9 \times 10^{-3}$ моль/л) и 400 мкг/мл ($1,2 \times 10^{-3}$ моль/л) соответственно, в то время как *Shigella flexneri* и *Lactobacillus casei* к нему абсолютно безразличны даже при 500 мкг/мл ($1,5 \times 10^{-3}$ моль/л) [16]. При этом, различия с установленными в опыте № 3 значениями могут быть связаны с источником химического соединения, обуславливающим его биодоступность и дифференциальное действие [19]. Что, в частности, подтверждается в экспериментах на цыплятах-бройлерах с применением кверцетина как агента, модулирующего микрофлору слепой кишки посредством уменьшения количества копий *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* серотипа *Typhimurium*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, и увеличения численности *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и общего количества бактерий микробиома. Также, установлено, что бактериостатическое действие кверцетина было сильнее в случае с грамположительными прокариотами, чем с грамотрицательными: он повреждал клеточные стенки и мембраны *Escherichia coli* при $50 \times \text{MIC}$ и *Staphylococcus aureus* при $10 \times \text{MIC}$, что согласуется с данными опыта № 3. По сравнению с контролем в обоих случаях достоверно повышались активность внеклеточной щелочной фосфатазы и β -галактозидазы, а также концентрация растворимого белка, однако активность АТФ увеличивалась лишь у *Staphylococcus aureus* [47]. В то же время, благодаря наличию гидроксогрупп на боковом фенильном кольце кверцетин может ингибировать действие некоторых ферментов, что показано на примере ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, α -глюкозидазы и α -амилазы [4, 22]. Иными словами, кверцетин дифференциально ингибирует рост и размножение микроорганизмов посредством нарушения целостности клеточных структур и функционирования энзимов.

Однако, флавоноидные гликозиды, к которым относится, в частности и кверцетин в конъюгации с глюкозой, ксилозой или рутинозой [46] в небольших концентрациях являются отличными антиоксидантами, еще более мощными, чем витамины С и Е [45]. Но характер их может меняться в зависимости от вида сахарного фрагмента, при этом общим остается то, что они способны поглощать кислородные радикалы [35]. Механизм этого

процесса обусловлен, в первую очередь тем, что кверцетин индуцирует синтез глутатиона (GSH). Как только в организме образуются свободные радикалы кислорода, супероксиддисмутаза (Sod) захватывает $O^{\cdot-}$ и преобразует его в H_2O_2 . Глутатионпероксидаза (Gpx) дополнительно к каталазе (Cat) катализирует разложение H_2O_2 до воды и кислорода. Эта реакция требует GSH в качестве донора водорода. Диета с 1% кверцетином значительно повышала экспрессию антиоксидантных ферментов *Gpx*, *Cat* и *Sod* в печени и *Gpx* и *Cat* в жировых тканях мышей [24]. Воздействуя на пути сигнальной трансдукции, кверцетин модулирует ферменты и усиливает антиоксидантную защиту организмов [49], в связи с чем сегодня производится активный поиск биотехнологических методов его получения, как это было сделано на примере синтеза кверцетин 3-О-глюкозил (1→2) ксилозида и кверцетин 3-О-глюкозил (1→6) рамнозида (рутина) с использованием двух уридиндифосфат-зависимых гликозилтрансфераз в *Escherichia coli* [7].

Похожими свойствами обладает и другое производное кумарина (Опыт № 2). Умбеллиферон (7-гидроксикумарин) в дозе 500 мкг/мл бактериостатически подавляет рост прокариот *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибов *Fusarium culmorum* [34], он же в количестве 50 мкг/мл на 90 % ингибирует образование биопленок *Escherichia coli* O157:H7, не влияя на рост микроорганизмов [28].

Умбеллиферон, как антиоксидант, показывает эффективность 59,6 % в методе DPPH при концентрации 50 мкг/мл [43], что ниже аналогичных показателей для аскорбиновой кислоты (96 %) [30], однако в другом исследовании коэффициент антирадикальной силы умбеллиферона (16,7) выше, чем у витамина С (14,9). Такие различия могут быть обусловлены концентрацией и источником активных соединений. В опыте с тиобарбитуровой кислотой умбеллиферон показал ингибирование перекисного окисления липидов примерно на 67,2 % при концентрации 250 мкг/мл [18].

И наконец, бактерицидные свойства транс-коричного альдегида, продемонстрированные в опыте № 4 также согласуются с более ранними исследованиями. В частности, показано, что он эффективен против *Agrobacterium tumefaciens* с зоной торможения 2,26 см, при этом индуцируется синтез АФК в реакции Фентона и нарушается целостность цитоплазматической мембраны [27]. Показано, что он ингибирует активность β-(1,3)-глюкансинтазы и хитинсинтазы 1 с эффективными концентрациями (EC_{50}) 0,84 и 1,44 мМ, соответственно, что сказывается на синтезе клеточной стенки [10]. Транс-коричный альдегид подавляет образование

биопленок уропатогенной *Escherichia coli* [6], и в количестве 1000 мкг/мл убивает исследуемый штамм при 2 ч экспозиции [21].

В то же время снижение светимости *Escherichia coli* K12 TG1 в рубцовой жидкости с добавлением фитобиотических агентов может быть обусловлено синергетическим эффектом между малыми молекулами и веществами вырабатываемыми конкурентной микрофлорой, например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*. В частности, ванилин показал хорошую эффективность как адъювант ряда антибиотиков – меропенема, тигециклина, ципрофлоксацина, левофлоксацина и хлорамфеникола [9], эфирное масло коры *Cinnamomum zeylanicum* усиливает бактерицидную активность клиндамицина, снижая минимальный ингибирующий порог клиндамицина против *Clostridioides difficile* [42]. Более того, известно, что эффективность кверцетина может быть модулирована комбинацией с другими веществами. Так, в чистом виде он снижает рост *золотистого стафилококка* до 75 %, а в комплексе с витамином С – до 3 %. Аналогичные результаты получены в опыте с кишечной палочкой, но с меньшей эффективностью, в то время как пробиотик *Lactiplantibacillus plantarum* индифферентен в отношении кверцетина [17].

Кверцетин также снижает минимальную ингибирующую концентрацию тетрациклина в отношении стандартного тестового штамма *Escherichia coli* 25922 и клинических изолятов в четыре раза с 4 и 256 мкг/мл до 1 и 64 мкг/мл соответственно. Через 24 ч различия между этой комбинацией и каждым препаратом по отдельности составляли 10⁸ КОЕ/мл, что подтверждается при инфицировании мышей: 100 % выживаемость через 48 ч против < 50 %. Синергизм препаратов ведет к нарушению оболочки бактериальной клетки и, как следствие, увеличению проницаемости и лизису [38].

Заключение

Фитобиотические агенты – транс-коричный альдегид, ванилин, 7-гидроксикумарин и кверцетин дигидрат обладают выраженным бактерицидным или бактериостатическим действием, механизм которых может быть связан, в частности, с нарушением транспорта ионов через цитоплазматическую мембрану, ее структурной дезорганизацией, ингибированием ферментативных систем и экспрессии генов. Что подтверждается изменением интенсивности свечения бактериального штамма *Escherichia coli* K12 TG1, опосредованного активностью люциферазы. При этом эффективные концентрации, подавляющие 80, 50 и 20 % люминесценции,

составляют: $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$; $6,1 \times 10^{-5}$ моль/л для транс-коричного альдегида; $3,9 \times 10^{-3}$; $1,9 \times 10^{-3}$; $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л для ванилина; $2,5 \times 10^{-1}$; $1,2 \times 10^{-1}$; $9,8 \times 10^{-4}$ моль/л для кверцетин дигидрата; $1,6 \times 10^{-2}$; $9,8 \times 10^{-4}$; $4,9 \times 10^{-4}$ моль/л для 7-гидроксикумарина. Более того в комплексе с рубцовой жидкостью эти показатели уменьшаются в виду синергетического эффекта. Это позволяет сделать вывод о возможности использования данных фитобиотиков как альтернативы антибиотикам в субингибиторных дозах.

Заключение комитета по этике. Неприменимо.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (Проект № 22-76-10008).

Список литературы

1. Алешина Е. С. Методы биолюминесцентного тестирования : Методические указания к лабораторному практикуму / Е. С. Алешина, И. Ф. Каримов, Д. Г. Дерябин. Оренбург : Оренбургский государственный университет ЭБС АСВ, 2011. 56 с.
2. Рязанов В. А., Курилкина М. Я., Дускаев Г. К., Габидулин В. М. Фитобиотики как альтернатива антибиотикам в животноводстве // Животноводство и кормопроизводство, 2021, Т. 104, № 4, С. 108-123. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-104-4-10>
3. Тимофеев Н. П. Фитобиотики в мировой практике: виды растений и действующие вещества, эффективность и ограничения, перспективы (обзор) // Аграрная наука Евро-Северо-Востока, 2021, Т. 22, № 6, С. 804-825. <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2021.22.6.804-825>
4. Ademosun A. O., Oboh G., Bello F., Ayeni P. O. Antioxidative properties and effect of quercetin and its glycosylated form (Rutin) on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities // Journal of evidence-based complementary & alternative medicine, 2016, v. 21, no. 4, pp. C. NP11-NP17. <https://doi.org/10.1177/2156587215610032>
5. Aljumaah M. R., Suliman G. M., Abdullatif A. A., Abudabos A. M. Effects of phytobiotic feed additives on growth traits, blood biochemistry, and meat characteristics of broiler chickens exposed to Salmonella typhimurium // Poultry Science, 2020, v. 99, no. 11, pp. 5744-5751. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.07.033>

6. Amalaradjou M. A. R., Narayanan A., Baskaran S. A., Venkitanarayanan K. Antibiofilm effect of trans-cinnamaldehyde on uropathogenic *Escherichia coli* // The Journal of urology, 2010, v. 184, no. 1. pp. 358-363, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.006>
7. An D. G., Yang S. M., Kim B. G., Ahn J. H. Biosynthesis of two quercetin O-diglycosides in *Escherichia coli* // Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2016, v. 43, no. 6, pp. 841-849. <https://doi.org/10.1007/s10295-016-1750-x>
8. Arya S. S., Rookes J. E., Cahill D. M., Lenka S. K. Vanillin: A review on the therapeutic prospects of a popular flavouring molecule // Advances in traditional medicine, 2021, v. 21, no. 3, pp. 1-17. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13596-020-00531-w>
9. Arya S. S., Sharma M. M., Rookes J. E., Cahill D. M., Lenka S. K. Vanilla modulates the activity of antibiotics and inhibits efflux pumps in drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* // Biologia, 2021, v. 76, no. 2, pp. 781-791. <https://doi.org/10.2478/s11756-020-00617-5>
10. Bang K. H., Lee D. W., Park H. M., Rhee Y. H. Inhibition of fungal cell wall synthesizing enzymes by trans-cinnamaldehyde // Bioscience, biotechnology, and biochemistry, pp. 2000, v. 64, no. 5, pp. 1061-1063. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.1061>
11. Beck H., Härter M., Haß B., Schmeck C., Baerfacker L. Small molecules and their impact in drug discovery: A perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory // Drug Discovery Today, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.015>
12. Błaszczyk N., Rosiak A., Kałużna-Czaplińska J. The potential role of cinnamon in human health // Forests, 2021, v. 12, no. 5, pp. 648. <https://doi.org/10.3390/f12050648>
13. Chodkowska K. A., Abramowicz-Pindor P. A., Tuśnio A., Gawin K., Taciak M., Barszcz M. Effect of Phytobiotic Composition on Production Parameters, Oxidative Stress Markers and Myokine Levels in Blood and Pectoral Muscle of Broiler Chickens // Animals, 2022, v. 12, no. 19, pp. 2625. <https://doi.org/10.3390/ani12192625>
14. Fitzgerald D. J., Stratford M., Gasson M. J., Ueckert J., Bos A., Narbad A. Mode of antimicrobial action of vanillin against *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* and *Listeria innocua* // Journal of applied microbiology, 2004, v. 97, no. 1, pp. 104-113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02275.x>
15. Garg S. S., Gupta J., Sharma S., Sahu D. An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action // Europe-

- an Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, v. 152, pp. 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105424>
16. Jaisinghani R. N. Antibacterial properties of quercetin // Microbiology research, 2017, v. 8, no. 1, pp. 6877. <https://doi.org/10.4081/mr.2017.6877>
 17. Kallio J., Jaakkola M., Mäki M., Kilpeläinen P., Virtanen V. Vitamin C inhibits staphylococcus aureus growth and enhances the inhibitory effect of quercetin on growth of *Escherichia coli* in vitro // Planta medica, 2012, v. 78, no. 17, pp. 1824-1830. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315388>
 18. Kanimozhi G., Prasad N. R., Ramachandran S., Pugalendi K. V. Umbelliferone modulates gamma-radiation induced reactive oxygen species generation and subsequent oxidative damage in human blood lymphocytes // European journal of pharmacology, 2011, v. 672, no. 1-3, pp. 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.003>
 19. Kaşıkçı M. B., Bağdatlıoğlu N. Bioavailability of quercetin // Current research in nutrition and food science journal, 2016, no. 4, pp. 146-151. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.Special-Issue-October.20>
 20. Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A. R. M., Kiczorowski P., Winarska-Mieczan A. The natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review // Annals of animal science, 2017, v. 17, no. 3, pp. 605-625. <https://doi.org/10.1515/aoas-2016-0076>
 21. Kim H. O., Park S. W., Park H. D. Inactivation of *Escherichia coli* O157: H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot // Food Microbiology, 2004, v. 21, no. 1, pp. 105-110. [https://doi.org/10.1016/S0740-0020\(03\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S0740-0020(03)00010-8)
 22. Kim J. H., Kang M. J., Choi H. N., Jeong S. M., Lee Y. M., Kim J. I. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus // Nutrition research and practice, 2011, v. 5, no. 2, pp. 107-111. <https://doi.org/10.4162/nrp.2011.5.2.107>
 23. Kim J. H., Lee H. O., Cho Y. J., Kim J., Chun J., Choi J., Jung W. H. A vanillin derivative causes mitochondrial dysfunction and triggers oxidative stress in *Cryptococcus neoformans* // PloS one, 2014, v. 9, no. 2, pp. e89122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089122>
 24. Kobori M., Takahashi Y., Akimoto Y., Sakurai M., Matsunaga I., Nishimuro H., Ohnishi-Kameyama M. Chronic high intake of quercetin reduces oxidative stress and induces expression of the antioxidant enzymes in the liver and visceral adipose tissues in mice // Journal of Functional Foods, 2015, no. 15, pp. 551-560. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.04.006>
 25. Krivonogova A., Isaeva A., Chentsova A., Musikhina N., Petropavlovsky M. The influence of phyto-biotic based on essential oils of *Salvia sclarea*, *Mentha*

- canadensis*, *Mentha piperita* and *Coriandrum sativum* on pathogenic microorganisms of lactating cow udder // E3S Web of Conferences, 2021, v. 282, pp. 04013. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202128204013>
26. Krivonogova A., Isaeva A., Poryvaeva A., Chentsova A., Sharavyev P. Inhibitory effect of plant metabolites of *Nigella sativa* on conditionally pathogenic microflora of productive animals // E3S Web of Conferences, 2021, v. 282, pp. 04014. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202128204014>
27. Lee J. E., Jung M., Lee S. C., Huh M. J., Seo S. M., Park, I. K. Antibacterial mode of action of trans-cinnamaldehyde derived from cinnamon bark (*Cinnamomum verum*) essential oil against *Agrobacterium tumefaciens* // Pesticide biochemistry and physiology, 2020, v. 165, no. 104546. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.02.012>
28. Lee J. H., Kim Y. G., Cho H. S., Ryu S. Y., Cho M. H., Lee J. Coumarins reduce biofilm formation and the virulence of *Escherichia coli* O157: H7 // Phytomedicine, 2014, v. 21, no. 8-9, pp. 1037-1042. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.008>
29. Mann A., Nehra K., Rana J. S., Dahiya T. Antibiotic resistance in agriculture: Perspectives on upcoming strategies to overcome upsurge in resistance // Current Research in Microbial Sciences, 2021, no. 2, pp. 100030. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100030>
30. Mazimba O., Majinda R. R., Modibedi C., Masesane I. B., Cencič A., Chingwaru W. *Tylosema esculentum* extractives and their bioactivity // Bioorganic & medicinal chemistry, 2011, v. 19, no. 17, pp. 5225-5230. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.006>
31. Miles S. L., McFarland M., Niles R. M. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease // Nutrition reviews, 2014, v. 72, no. 11, pp. 720-734. <https://doi.org/10.1111/nure.12152>
32. Mok N., Chan S. Y., Liu S. Y., Chua S. L. Vanillin inhibits PqsR-mediated virulence in *Pseudomonas aeruginosa* // Food & function, 2020, v. 11, no. 7, pp. 6496-6508. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/fo/d0fo00046a/unauth>
33. Ngarmsak M., Delaquis P., Toivonen P., Ngarmsak T., Ooraikul B., Mazza G. Antimicrobial activity of vanillin against spoilage microorganisms in stored fresh-cut mangoes // Journal of food protection, 2006, v. 69, no. 7, pp. 1724-1727. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-69.7.1724>
34. Ojala T., Remes S., Haansuu P., Vuorela H., Hiltunen R., Haahtela K., Vuorela P. Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing

- in Finland // Journal of ethnopharmacology, 2000, v. 73, no. 1-2, pp. 299-305. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00279-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00279-8)
35. Ozgen S., Kilinc O. K., Selamoğlu Z. Antioxidant activity of quercetin: a mechanistic review // Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 2016, v. 4, no. 12, pp. 1134-1138. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
36. Parvez S., Venkataraman C., Mukherji S. A review on advantages of implementing luminescence inhibition test (*Vibrio fischeri*) for acute toxicity prediction of chemicals // Environment international, 2006, v. 32, no. 2, pp. 265-268. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2005.08.022>
37. Patrick C. A., Webb J. P., Green J., Chaudhuri R. R., Collins M. O., Kelly D. J. Proteomic profiling, transcription factor modeling, and genomics of evolved tolerant strains elucidate mechanisms of vanillin toxicity in *Escherichia coli* // Msystems, 2019, v. 4, no. 4, pp. e00163-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00163-19>
38. Qu S., Dai C., Shen Z., Tang Q., Wang H., Zhai B., Hao Z. Mechanism of synergy between tetracycline and quercetin against antibiotic resistant *Escherichia coli* // Frontiers in Microbiology, 2019, no. 10, pp. 2536. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02536>
39. Romero-Cortes T., Pérez España V. H., López Pérez P. A., Rodríguez-Jimenes G. D. C., Robles-Olvera V. J., Aparicio Burgos J. E., Cuervo-Parra J. A. Antifungal activity of vanilla juice and vanillin against *Alternaria alternata* // CyTA-Journal of Food, 2019, v. 17, no. 1, pp. 375-383. <https://doi.org/10.1080/19476337.2019.1586776>
40. Ruesga-Gutiérrez E., Ruvalcaba-Gómez J. M., Gómez-Godínez L. J., Villagrán Z., Gómez-Rodríguez V. M., Heredia-Nava D., Arteaga-Garibay R. I. Allium-Based Phytobiotic for Laying Hens' Supplementation: Effects on Productivity, Egg Quality, and Fecal Microbiota // Microorganisms, 2022, v. 10, no. 1, pp. 117. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010117>
41. Salehi B., Machin L., Monzote L., Sharifi-Rad J., Ezzat S. M., Salem M. A., Cho W. C. Therapeutic potential of quercetin: new insights and perspectives for human health // Acs Omega, 2020, v. 5, no. 20, pp. 11849-11872. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01818>
42. Shahverdi A. R., Monsef-Esfahani H. R., Tavasoli F., Zaheri A., Mirjani R. Trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil reduces the clindamycin resistance of *Clostridium difficile* in vitro // Journal of Food Science, 2007, v. 72, no. 1, pp. S055-S058. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00204.x>

43. Singh R., Singh B., Singh S., Kumar N., Kumar S., Arora S. Umbelliferone – An antioxidant isolated from *Acacia nilotica* (L.) Willd. ex. Del // Food Chemistry, 2010, v. 120, no. 3, pp. 825-830. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.022>
44. Sizova E., Miroshnikov S., Yausheva E., Kosyan D. Comparative characteristic of toxicity of nanoparticles using the test of bacterial bioluminescence // Biosciences Biotechnology Research Asia, 2015, v. 12, pp. 361-368. <https://doi.org/10.1/bbra/2047>
45. Sokół-Lętowska A., Oszmiański J., Wojdyło A. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap // Food chemistry, 2007, v. 103, no. 3, pp. 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.036>
46. Sytar O., Kosyan A., Taran N., Smetanska I. Anthocyanin's as marker for selection of buckwheat plants with high rutin content // Gesunde Pflanzen, 2014, v. 66, no. 4, pp. 165-169. <https://doi.org/10.1007/s10343-014-0331-z>
47. Wang S., Yao J., Zhou B., Yang J., Chaudry M. T., Wang M., Yin W. Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro // Journal of Food Protection, 2018, v. 81, no. 1, pp. 68-78. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-214>
48. Windisch W., Kroismayr A. The effects of phytobiotics on performance and gut function in monogastrics // World nutrition forum: The future of animal nutrition, 2006, pp. 85-90. <https://www.efeedlink.com/shared/pdffiles/Biomin-Effec-tOfPhytobioticsOnPerformance.pdf>
49. Xu D., Hu M. J., Wang Y. Q., Cui Y. L. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application // Molecules, 2019, v. 24, no. 6, pp. 1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>

References

1. Aleshina E. S. *Metody bioluminescentnogo testirovaniya : Metodicheskie ukazaniya k laboratornomu praktikumu* [Methods of bioluminescent testing: Guidelines for laboratory workshop] / E. S. Aleshina, I. F. Karimov, D. G. Deryabin. Orenburg: Orenburg State University EBS ASV, 2011, 56 p.
2. Ryazanov V. A., Kurilkina M. Ya., Duskaev G. K., Gabidulin V. M. *Zhivotnovodstvo i kormoproizvodstvo*, 2021, vol. 104, no. 4, pp. 108-123. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-104-4-10>
3. Timofeev N. P. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka*, 2021, vol. 22, no. 6, pp. 804-825. <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2021.22.6.804-825>
4. Ademosun A. O., Oboh G., Bello F., Ayeni P. O. Antioxidative properties and effect of quercetin and its glycosylated form (Rutin) on acetylcholinesterase

- and butyrylcholinesterase activities. *Journal of evidence-based complementary & alter-native medicine*, 2016, v. 21, no. 4, pp. NP11-NP17. <https://doi.org/10.1177/2156587215610032>
5. Aljumaah M. R., Suliman G. M., Abdullatif A. A., Abudabos A. M. Effects of phytobiotic feed additives on growth traits, blood biochemistry, and meat characteristics of broiler chickens exposed to *Salmonella typhimurium*. *Poultry Science*, 2020, v. 99, no. 11, pp. 5744-5751. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.07.033>
 6. Amalaradjou M. A. R., Narayanan A., Baskaran S. A., Venkitanarayanan K. Antibiofilm effect of trans-cinnamaldehyde on uropathogenic *Escherichia coli*. *The Journal of urology*, 2010, v. 184, no. 1. pp. 358-363, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.006>
 7. An D. G., Yang S. M., Kim B. G., Ahn J. H. Biosynthesis of two quercetin O-diglycosides in *Escherichia coli*. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2016, v. 43, no. 6, pp. 841-849. <https://doi.org/10.1007/s10295-016-1750-x>
 8. Arya S. S., Rookes J. E., Cahill D. M., Lenka S. K. Vanillin: A review on the therapeutic prospects of a popular flavouring molecule. *Advances in traditional medicine*, 2021, v. 21, no. 3, pp. 1-17. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13596-020-00531-w>
 9. Arya S. S., Sharma M. M., Rookes J. E., Cahill D. M., Lenka S. K. Vanilla modulates the activity of antibiotics and inhibits efflux pumps in drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Biologia*, 2021, v. 76, no. 2, pp. 781-791. <https://doi.org/10.2478/s11756-020-00617-5>
 10. Bang K. H., Lee D. W., Park H. M., Rhee Y. H. Inhibition of fungal cell wall synthesizing enzymes by trans-cinnamaldehyde. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, pp. 2000, v. 64, no. 5, pp. 1061-1063. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.1061>
 11. Beck H., Härter M., Haß B., Schmeck C., Baerfacker L. Small molecules and their impact in drug discovery: A perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory. *Drug Discovery Today*, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.015>
 12. Błaszczuk N., Rosiak A., Kałużna-Czaplińska J. The potential role of cin-namon in human health. *Forests*, 2021, v. 12, no. 5, pp. 648. <https://doi.org/10.3390/f12050648>
 13. Chodkowska K. A., Abramowicz-Pindor P. A., Tuśnio A., Gawin K., Taciak M., Barszcz M. Effect of Phytobiotic Composition on Production Parameters, Oxidative Stress Markers and Myokine Levels in Blood and Pectoral Muscle of Broiler Chickens. *Animals*, 2022, v. 12, no. 19, pp. 2625. <https://doi.org/10.3390/ani12192625>

14. Fitzgerald D. J., Stratford M., Gasson M. J., Ueckert J., Bos A., Narbad A. Mode of antimicrobial action of vanillin against *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* and *Listeria innocua*. *Journal of applied microbiology*, 2004, v. 97, no. 1, pp. 104-113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02275.x>
15. Garg S. S., Gupta J., Sharma S., Sahu D. An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, v. 152, pp. 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105424>
16. Jaisinghani R. N. Antibacterial properties of quercetin. *Microbiology re-search*, 2017, v. 8, no. 1, pp. 6877. <https://doi.org/10.4081/mr.2017.6877>
17. Kallio J., Jaakkola M., Mäki M., Kilpeläinen P., Virtanen V. Vitamin C inhibits staphylococcus aureus growth and enhances the inhibitory effect of quercetin on growth of *Escherichia coli* in vitro. *Planta medica*, 2012, v. 78, no. 17, pp. 1824-1830. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315388>
18. Kanimozhi G., Prasad N. R., Ramachandran S., Pugalendi K. V. Umbelliferone modulates gamma-radiation induced reactive oxygen species generation and subsequent oxidative damage in human blood lymphocytes. *European journal of pharmacology*, 2011, v. 672, no. 1-3, pp. 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.003>
19. Kaşıkçı M. B., Bağdathoğlu N. Bioavailability of quercetin. *Current re-search in nutrition and food science journal*, 2016, no. 4, pp. 146-151. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.Special-Issue-October.20>
20. Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A. R. M., Kiczorowski P., Winarska-Mieczan A. The natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review. *Annals of animal science*, 2017, v. 17, no. 3, pp. 605-625. <https://doi.org/10.1515/aoas-2016-0076>
21. Kim H. O., Park S. W., Park H. D. Inactivation of *Escherichia coli* O157: H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot. *Food Microbiology*, 2004, v. 21, no. 1, pp. 105-110. [https://doi.org/10.1016/S0740-0020\(03\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S0740-0020(03)00010-8)
22. Kim J. H., Kang M. J., Choi H. N., Jeong S. M., Lee Y. M., Kim J. I. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. *Nutrition research and practice*, 2011, v. 5, no. 2, pp. 107-111. <https://doi.org/10.4162/nrp.2011.5.2.107>
23. Kim J. H., Lee H. O., Cho Y. J., Kim J., Chun J., Choi J., Jung W. H. A vanillin derivative causes mitochondrial dysfunction and triggers oxidative stress in *Cryptococcus neoformans*. *PLoS one*, 2014, v. 9, no. 2, pp. e89122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089122>

24. Kobori M., Takahashi Y., Akimoto Y., Sakurai M., Matsunaga I., Nishi-muro H., Ohnishi-Kameyama M. Chronic high intake of quercetin reduces oxidative stress and induces expression of the antioxidant enzymes in the liver and visceral adipose tissues in mice. *Journal of Functional Foods*, 2015, no. 15, pp. 551-560. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.04.006>
25. Krivonogova A., Isaeva A., Chentsova A., Musikhina N., Petropavlovsky M. The influence of phytobiotic based on essential oils of *Salvia sclarea*, *Mentha canadensis*, *Mentha piperita* and *Coriandrum sativum* on pathogenic microorganisms of lactating cow udder. *E3S Web of Conferences*, 2021, v. 282, pp. 04013. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202128204013>
26. Krivonogova A., Isaeva A., Poryvaeva A., Chentsova A., Sharavyev P. Inhibitory effect of plant metabolites of *Nigella sativa* on conditionally pathogenic microflora of productive animals. *E3S Web of Conferences*, 2021, v. 282, pp. 04014. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202128204014>
27. Lee J. E., Jung M., Lee S. C., Huh M. J., Seo S. M., Park, I. K. Antibacterial mode of action of trans-cinnamaldehyde derived from cinnamon bark (*Cinnamomum verum*) essential oil against *Agrobacterium tumefaciens*. *Pesticide biochemistry and physiology*, 2020, v. 165, no. 104546. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.02.012>
28. Lee J. H., Kim Y. G., Cho H. S., Ryu S. Y., Cho M. H., Lee J. Coumarins reduce biofilm formation and the virulence of *Escherichia coli* O157: H7. *Phytomedicine*, 2014, v. 21, no. 8-9, pp. 1037-1042. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.008>
29. Mann A., Nehra K., Rana J. S., Dahiya T. Antibiotic resistance in agriculture: Perspectives on upcoming strategies to overcome upsurge in resistance. *Current Research in Microbial Sciences*, 2021, no. 2, pp. 100030. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100030>
30. Mazimba O., Majinda R. R., Modibedi C., Masesane I. B., Cencič A., Chingwaru W. Tylosema esculentum extractives and their bioactivity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2011, v. 19, no. 17, pp. 5225-5230. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.006>
31. Miles S. L., McFarland M., Niles R. M. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease. *Nutrition reviews*, 2014, v. 72, no. 11, pp. 720-734. <https://doi.org/10.1111/nure.12152>
32. Mok N., Chan S. Y., Liu S. Y., Chua S. L. Vanillin inhibits PqsR-mediated virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Food & function*, 2020, v. 11, no. 7, pp. 6496-6508. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/fo/d0fo00046a/unauth>

33. Ngarmsak M., Delaquis P., Toivonen P., Ngarmsak T., Ooraikul B., Maz-za G. Antimicrobial activity of vanillin against spoilage microorganisms in stored fresh-cut mangoes. *Journal of food protection*, 2006, v. 69, no. 7, pp. 1724-1727. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-69.7.1724>
34. Ojala T., Remes S., Haansuu P., Vuorela H., Hiltunen R., Haahtela K., Vuorela P. Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *Journal of ethnopharmacology*, 2000, v. 73, no. 1-2, pp. 299-305. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00279-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00279-8)
35. Ozgen S., Kilinc O. K., Selamoğlu Z. Antioxidant activity of quercetin: a mechanistic review. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 2016, v. 4, no. 12, pp. 1134-1138. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
36. Parvez S., Venkataraman C., Mukherji S. A review on advantages of implementing luminescence inhibition test (*Vibrio fischeri*) for acute toxicity prediction of chemicals. *Environment international*, 2006, v. 32, no. 2, pp. 265-268. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2005.08.022>
37. Patrick C. A., Webb J. P., Green J., Chaudhuri R. R., Collins M. O., Kelly D. J. Proteomic profiling, transcription factor modeling, and genomics of evolved tolerant strains elucidate mechanisms of vanillin toxicity in *Escherichia coli*. *Msystems*, 2019, v. 4, no. 4, pp. e00163-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00163-19>
38. Qu S., Dai C., Shen Z., Tang Q., Wang H., Zhai B., Hao Z. Mechanism of synergy between tetracycline and quercetin against antibiotic resistant *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*, 2019, no. 10, pp. 2536. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02536>
39. Romero-Cortes T., Pérez España V. H., López Pérez P. A., Rodríguez-Jimenes G. D. C., Robles-Olvera V. J., Aparicio Burgos J. E., Cuervo-Parra J. A. Antifungal activity of vanilla juice and vanillin against *Alternaria alternate*. *Cy-TA-Journal of Food*, 2019, v. 17, no. 1, pp. 375-383. <https://doi.org/10.1080/19476337.2019.1586776>
40. Ruesga-Gutiérrez E., Ruvalcaba-Gómez J. M., Gómez-Godínez L. J., Villagrán Z., Gómez-Rodríguez V. M., Heredia-Nava D., Arteaga-Garibay R. I. Allium-Based Phytobiotic for Laying Hens' Supplementation: Effects on Productivity, Egg Quality, and Fecal Microbiota. *Microorganisms*, 2022, v. 10, no. 1, pp. 117. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010117>
41. Salehi B., Machin L., Monzote L., Sharifi-Rad J., Ezzat S. M., Salem M. A., Cho W. C. Therapeutic potential of quercetin: new insights and perspectives for human health. *Acs Omega*, 2020, v. 5, no. 20, pp. 11849-11872. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01818>

42. Shahverdi A. R., Monsef-Esfahani H. R., Tavasoli F., Zaheri A., Mirjani R. Trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil reduces the clindamycin resistance of *Clostridium difficile* in vitro. *Journal of Food Science*, 2007, v. 72, no. 1, pp. S055-S058. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00204.x>
43. Singh R., Singh B., Singh S., Kumar N., Kumar S., Arora S. Umbellifer-one – An antioxidant isolated from *Acacia nilotica* (L.) Willd. ex. Del. *Food Chemistry*, 2010, v. 120, no. 3, pp. 825-830. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.022>
44. Sizova E., Miroshnikov S., Yausheva E., Kosyan D. Comparative characteristic of toxicity of nanoparticles using the test of bacterial bioluminescence. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 2015, v. 12, pp. 361-368. <https://doi.org/10.1/bbra/2047>
45. Sokół-Lętowska A., Oszmiański J., Wojdyło A. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap. *Food chemistry*, 2007, v. 103, no. 3, pp. 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.036>
46. Sytar O., Kosyan A., Taran N., Smetanska I. Anthocyanin's as marker for selection of buckwheat plants with high rutin content. *Gesunde Pflanzen*, 2014, v. 66, no. 4, pp. 165-169. <https://doi.org/10.1007/s10343-014-0331-z>
47. Wang S., Yao J., Zhou B., Yang J., Chaudry M. T., Wang M., Yin W. Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. *Journal of Food Protection*, 2018, v. 81, no. 1, pp. 68-78. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-214>
48. Windisch W., Kroismayr A. The effects of phytobiotics on performance and gut function in monogastrics. *World nutrition forum: The future of animal nutrition*, 2006, pp. 85-90. <https://www.efeedlink.com/shared/pdffiles/Biomin-EffectOf-PhytobioticsOnPerformance.pdf>
49. Xu D., Hu M. J., Wang Y. Q., Cui Y. L. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*, 2019, v. 24, no. 6, pp. 1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Шошин Даниил Евгеньевич, магистр, лаборант-исследователь центра «Нанотехнологии в сельском хозяйстве»
ФГБНУ Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук
ул. 9 Января, 29, г. Оренбург, 460000, Российская Федерация
daniilshoshin@mail.ru

Атландерова Ксения Николаевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник Испытательного центра
ФГБНУ Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук
ул. 9 Января, 29, г. Оренбург, 460000, Российская Федерация
atlander-kn@mail.ru

Дускаев Галимжан Калиханович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела кормления с/х животных и технологии кормов, заместитель директора
ФГБНУ Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук
ул. 9 Января, 29, г. Оренбург, 460000, Российская Федерация
gduskaev@mail.ru

Сизова Елена Анатольевна, доктор биологических наук, руководитель центра «Нанотехнологии в сельском хозяйстве»
ФГБНУ Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук; Оренбургский государственный университет
ул. 9 Января, 29, г. Оренбург, 460000, Российская Федерация; пр. Победы, д. 13, г. Оренбург, 460018, Российская Федерация
sizova.178@yandex.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Daniil E. Shoshin, Master's degree, Research laboratory assistant at the Center «Nanotechnology in Agriculture»
FSSI Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences
29, 9 Yanvarya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation
daniilshoshin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5125-5981>
SPIN-code: 7444-9999

Ksenia N. Atlanderova, PhD of Biological Sciences, researcher at the Testing Center
FSSI Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences

29, 9 Yanvarya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation
atlander-kn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5125-5981>
SPIN-code: 7444-9999

Galimzhan K. Duskaev, PhD of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Animal Feeding and Feed Technology, Deputy Director

FSSI Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences
29, 9 Yanvarya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation
gduskaev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9015-8367>
SPIN-code 7297-3319

Elena A. Sizova, PhD of Biological Sciences, Head of the Center «Nanotechnology in Agriculture»; Professor of the Department of Biology and Soil Science

FSSI Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; Orenburg State University
29, 9 Yanvarya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation; 13, Pobedy Ave., Orenburg, 460018, Russian Federation
sizova.178@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3086-681X>
SPIN-code: 9819-1051

Поступила 13.01.2023

После рецензирования 01.03.2023

Принята 07.03.2023

Received 13.01.2023

Revised 01.03.2023

Accepted 07.03.2023