

УДК: 636.22, 636.28, 615.32
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.25

ВЛИЯНИЕ ФИТОХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ СИСТЕМЫ «QUORUM SENSING» У БАКТЕРИЙ

Власенко Л.В.* – к.б.н., научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН, ORCID 0000-0002-3790-2783, **Атландрова К.Н.** – к.б.н., научный сотрудник испытательного центра ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН, ORCID 0000-0003-3977-4831, **Дускаев Г.К.** – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела кормления сельскохозяйственных животных и технологии кормов им. С.Г. Леушина ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН, ORCID 0000-0002-9015-8367, **Шошин Д.Е.** – магистр, лаборант-исследователь центра «Нанотехнологии в сельском хозяйстве» ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН, ORCID 0000-0003-3086-681X.

ФГБНУ Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН)

Ключевые слова: рубцовая жидкость, фитохимические вещества, биолуминесценция, ингибиторы QS, сигнальные молекулы.

Keywords: ruminal fluid, phytochemicals, bioluminescence, inhibitor QS, signal molecules.

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-76-10008).

Поступила: 14.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Опубликована онлайн: 29.06.2023



РЕФЕРАТ

Система межклеточной коммуникации необходима бактериям для координации взаимодействий между собой и с высшими организмами. Она регулирует ряд свойств микроорганизмов, в том числе патогенность и устойчивость к антибиотикам. Поэтому изучение способов воздействия на данную систему представляется критически значимым. Особое место в подобном контексте занимают растения и их метаболиты (фитохимические вещества), обладающие способностью ингибировать систему межклеточной коммуникации в бактериальных сообществах. Исследования с использованием рубцовой жидкости крупного рогатого скота могут приблизить к пониманию способов регуляции данного процесса в рубце животных. Целью работы стала оценка возможного влияния фитохимических веществ (коричный альдегид, кверцетин, кумарин, ванилин) на сигнальные молекулы системы «Quorum sensing» бактерий (на примере рекомбинантного люминесцирующего биосенсора *Escherichia coli pAL103*) в присутствии рубцовой жидкости крупного рогатого скота. Установлено, что рубцовая жидкость в концентрации 12,5% не оказывала влияния на уровень свечения биосенсора. Для всех исследуемых фитохимических веществ зафиксирована способность ингибировать процесс межклеточной коммуникации (путем связывания сигнальных молекул), что выражалось в значительном снижении биолуминесценции тест-штамма *E. coli pAL103*. При этом наиболее выраженное изменение уровня свечения биосенсора детектировали при совместном действии рубцовой жидкости с коричневым альдегидом, мень-

шее – при влиянии рубцовой жидкости с кумарином, ванилином или кверцетином. Полученные результаты расширяют представления о действии фитохимических веществ, что может быть востребовано при составлении рациона крупного рогатого скота и позволит контролировать активность патогенных бактерий у животных, путем подавления системы межклеточной коммуникации.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

У многих зоопатогенных и фитопатогенных бактерий развитие инфекционного процесса регулируется с помощью системы «Quorum sensing» (QS), контролирующей экспрессию определенных генов в ответ на присутствие сигнальных молекул – аутоиндукторов (АИ) [1]. Для грамотрицательных бактерий характерно использование ацилированных гомосеринлактонов (АГЛ) [2]. Изучение механизмов регуляции системы QS представляет значительный интерес. Последние годы обогатили представления о соединениях, способных подавлять QS, то есть обладающих кворум-ингибирующей активностью [3, 4]. При этом особое место в данном контексте занимают фитохимические вещества [5].

Долгое время считалось, что подобные соединения безопасны в отношении макроорганизмов [1]. Так, например, описано положительное влияние экстракта *Eucalyptus viminalis* на продуктивные качества птицы [6]. Однако установлено, что данные растения также могут проявлять токсическое действие в отношении бактериальных клеток и других организмов [7]. Поэтому их использование в медицине и ветеринарии требует более детального изучения [2].

Микробиом рубца жвачных животных представляет собой большое разнообразие бактерий, некоторые из которых способны продуцировать АГЛ [8]. Состав корма и различные кормовые добавки предположительно могут оказывать влияние на молекулы АГЛ бактерий [9]. Поэтому определение действия фитохимических веществ на рубцовую жидкость представляется критически важным при исследовании межклеточных взаимодействий в рубце животных.

В связи с этим, целью работы стало определение влияния фитохимических веществ на сигнальные молекулы систе-

мы QS у бактерий (на примере рекомбинантного люминесцирующего биосенсора *Escherichia coli pAL103*) в присутствии рубцовой жидкости крупного рогатого скота.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHOD

В работе использован созданный на основе хозяйского штамма *E. coli* JLD271 рекомбинантный биосенсор *E. coli pAL103*, несущий плазмиду *pAL103* с геном *LuxR Vibrio fischeri* и *luxCDABE*-генами *Photobacterium luminescens*, экспрессия которых увеличивается в присутствии

N-(оксогексаноил)-L-ацилгомосеринлактона (С6-оксо-АГЛ), что выражается в развитии биолюминесценции. Биосенсор выращивали на LB-агаре (Sigma, США) в присутствии доксициклина при 37 °С, затем суточную культуру переносили в LB-бульон (Sigma, США) и подращивали на шейкере (37 °С; 120 минут).

С6-оксо-АГЛ (Cayman Chemicals, США) выступал в качестве аутоиндуктора.

Рубцовую жидкость перед проведением экспериментов подвергали центрифугированию (10 минут; 5000 об/мин).

Фитохимические вещества: коричный альдегид (trans-cinnamaldehyde; C80687), кверцетин (quercetin hydrate; 337951), кумарин (coumarin; C4261) и ванилин (vanillin; V1104) были предоставлены Sigma-Aldrich.

Способность ингибировать активность аутоиндуктора оценивали в процессе инкубирования в планшете FluoroNunc (Thermo Fisher Scientific, США) рубцовой жидкости, С6-оксо-АГЛ, исследуемых фитохимических веществ и суспензии биосенсора *E. coli pAL103*. Измерение интенсивности биолюминесценции проводили с использованием микропланшетного ридера Infinite 200 (Tecan, Ав-

стрия), в котором в течении 60 минут (с интервалом 5 минут) при 37 °С осуществляли регистрацию интенсивности свечения, оценивая ее относительными единицами биолюминесценции (англ. – relative light units; RLU).

Биолюминесцентный индекс (БЛИ) рассчитывали как отношение RLU в опытной пробе на RLU в контроле (отдельно для 0-ой и 60-ой минут измерения), а процент ингибирования АГЛ – как отношение RLU в опытной пробе (с исследуемым веществом) к RLU в контроле (без исследуемого вещества).

Экспериментальные исследования выполнены в 3-х повторностях. Расчеты проведены с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Биосенсор *E. coli pAL103* демонстрировал достаточный фоновый уровень биолюминесценции с исходным значением $RLU=47381\pm1463$. Нативная рубцовая жидкость значительно ингибировала свечение биосенсора, что вероятнее всего объясняется особенностями окрашивания и мутностью исследуемой суспензии, а также проявлением токсических свойств в отношении бактериальных клеток (рис. 1). Разведение рубцовой жидкости вело к уменьшению проявления подобного действия, при этом пороговая концентрация, не вызывающая изменение уровня биолюминесценции биосенсора по сравнению с контролем, составила 12,5 %.

Дальнейшие исследования были проведены с использованием установленной концентрации рубцовой жидкости, к которой добавляли фитохимические вещества (коричный альдегид, кверцетин, кумарин и ванилин) и С6-оксо-АГЛ в концентрациях 10^{-5} и 10^{-6} М. В качестве контроля выступала 12,5 % суспензия рубцовой жидкости, при которой уровень свечения биосенсора *E. coli pAL103* составлял 48320 ± 991 RLU при концентрации АИ 10^{-5} М и 49475 ± 891 RLU при концентрации АИ 10^{-6} М. При этом способность к ингибированию АГЛ была

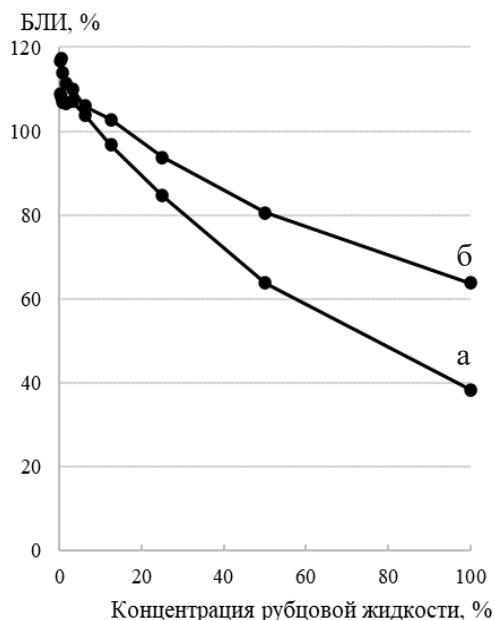


Рис. 1. Зависимость БЛИ биосенсора *Escherichia coli pAL103* от концентрации рубцовой жидкости.

Обозначения: а – 0-ая минута контакта, б – 60-ая минута контакта.

оценена как результат действия фитохимических веществ, что согласуется с описанными ранее данными [9].

Сочетанное действие рубцовой жидкости с коричным альдегидом продемонстрировало наиболее выраженное изменение уровня свечения биосенсора. Так, в максимальной концентрации АИ 10^{-5} М наблюдалось усиление ингибирования сигнальных молекул на 56,6 %, что соответствовало значениям 20983 ± 516 RLU, а при концентрации С6-оксо-АГЛ 10^{-6} М – 57,3 % с $RLU=21100\pm633$ (таблица 1).

При совместном действии рубцовой жидкости и кумарина также наблюдалось снижение уровня биолюминесценции *E. coli pAL103*. При концентрации С6-оксо-АГЛ 10^{-5} М зафиксированы значения $RLU=33565\pm1000$ (связывание 30,5 %), а при 10^{-6} М – $RLU=33445\pm925$ (связывание 32,4 % сигнальных молекул).

Кверцетин и ванилин в сочетании с рубцовой жидкостью демонстрировали схожие результаты. Так, действие кверцетина привело к снижению свечения биосенсора до значения $RLU=39715 \pm 1015$ при концентрации С6-оксо-АГЛ 10^{-5} М (17,8 % ингибирования сигнальных молекул) и $RLU=40481 \pm 873$ при концентрации С6-оксо-АГЛ 10^{-6} М (18,2 % связывания

сигнальных молекул). В свою очередь действие ванилина незначительно влияло на свечение биосенсора, что выражалось в связывании 19,5 % и 20,1 % сигнальных молекул и соответствовало значениям $RLU=38917 \pm 937$ при концентрации АИ 10^{-5} М и $RLU=39545 \pm 1062$ при концентрации АИ 10^{-6} М.

Таблица 1

Процент ингибирования люминесценции *Escherichia coli* pAL103 при контакте с рубцовой жидкостью, С6-оксо-АГЛ и фитохимическими веществами

Концентрация С6-оксо-АГЛ	Исследуемые вещества			
	Коричный альдегид	Кумарин	Кверцетин	Ванилин
10^{-5}	56,6 %	30,2 %	17,8 %	19,5 %
10^{-6}	57,3 %	32,4 %	18,2 %	20,1 %

ОБСУЖДЕНИЕ/ DISCUSSION

По результатам исследования установлено, что фитохимические вещества обладают способностью связывать сигнальные молекулы системы QS у бактерий (на примере *E. coli* pAL103). При этом наибольший эффект зарегистрирован при использовании коричневого альдегида, меньший – кумарина, ванилина и кверцетина, что скорее всего связано с разной биологической активностью (токсичностью) самих веществ [7], в том числе в отношении патогенных бактерий человека. Так, имеются данные об антибактериальном действии коричневого альдегида, что выражалось в ингибировании роста штаммов *Helicobacter pylori* и не сопровождалось развитием резистентности к исследуемому соединению [10]. Доступной информации о влиянии исследуемых фитохимических веществ на микроорганизмы желудочно-кишечного тракта животных недостаточно, но детально описано наличие кворум-ингибирующих свойств. Так, например, установлено, что коричный альдегид способен значительно снижать выработку АГЛ, пигмента пиоцианина у *Pseudomonas aeruginosa* [11] и ингибировать образование биопленки у *P. aeruginosa* [12]. Анти-QS активность кумарина, а именно активность против АГЛ с разной

длинной цепи, описана в отношении нескольких патогенных штаммов бактерий, в том числе *Serratia marcescens*, *Chromobacterium violaceum* и *Agrobacterium tumefaciens* [13]. Доказано ингибирующее действие кумарина на образование биопленки *P. aeruginosa* и биосинтез пигмента виолацеина *C. violaceum* [14]. В свою очередь при действии кверцетина описано снижение экспрессии генов вирулентности *Staphylococcus aureus*, а также выработки пигмента виолацеина *C. violaceum* и пиоцианина *P. aeruginosa*. В доступной литературе имеются данные об ингибировании ванилином QS-зависимого биосинтеза пигмента виолацеина *C. violaceum* и образования биопленок *Aeromonas hydrophila* [5].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Полученные данные о способности фитохимических веществ (коричного альдегида, кверцетина, кумарина и ванилина) путем связывания сигнальных молекул ингибировать систему QS, могут быть в будущем использованы для корректировки рациона крупного рогатого скота с целью регуляции системы межклеточной коммуникации бактерий, заселяющих рубец жвачных животных.

INFLUENCE OF PHYTOCHEMICALS ON SIGNAL MOLECULES OF THE «QUORUM SENSING» OF BAC-

TERIA

Vlasenko L.V. * – Candidate of biological sciences, Researcher, Laboratory of Breeding and Genetic Research in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, **Atlanderova K.N.** – Candidate of biological sciences, Researcher, Testing Centre, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, **Duskaev G.K.** – Doctor of biological sciences, Leading Researcher, Department of Feeding for Farm Animals and Feed Technology named after S.G. Leushin, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, **Shoshin D.E.** – Master, Laboratory Researcher of the Centre for Nanotechnologies in Agriculture, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences.

*lv.efremova@yandex.ru

Acknowledgments: The study was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 22-76-10008).

ABSTRACT

The system of cell–cell communication of bacteria is necessary for bacteria to coordinate interactions between themselves and with higher organisms. It regulates a number of properties of microorganisms, including pathogenicity and resistance to antibiotics. Therefore, the study of methods of influencing this system seems to be critically important. A special place in this context is occupied by plants and their metabolites (phytochemicals), which have the ability to inhibit the system of cell–cell communication in bacterial communities. Studies using bovine ruminal fluid can lead to an understanding of how this process is regulated in the rumen. The aim of the work was to evaluate the possible effect of phytochemicals (trans-cinnamaldehyde, quercetin, coumarin, vanillin) on the signal molecules of the "Quorum sensing" system of bacteria (for example, the recombinant luminescent biosensor *Escherichia coli pAL103*) in the presence of ruminal fluid of cattle. It was found

that the scar fluid at a concentration of 12,5 % did not affect the level of biosensor luminescence. For all studied phytochemicals, the ability to inhibit the process of cell–cell communication (by binding signal molecules) was recorded, which was expressed in a significant decrease in the bioluminescence of the *E. coli pAL103* test strain. At the same time, the most pronounced change in the level of biosensor luminescence was detected under the combined action of rumen fluid with trans-cinnamaldehyde, and the smallest change was detected under the influence of ruminal fluid with coumarin, vanillin, or quercetin. The results obtained expand the understanding of the action of phytochemicals, which can be in demand when compiling the diet of cattle and will allow controlling the activity of pathogenic bacteria in animals by suppressing the system of cell–cell communication.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Defoirdt, T. Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy / T. Defoirdt // Trends Microbiol. – 2018. – Vol. 26. – No. 4. – P. 313-328. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132819/>
2. LaSarre, B. Exploiting Quorum Sensing To Confuse Bacterial Pathogens / B. LaSarre, M.J. Federle // Microbiol Mol Biol Rev. – 2013. – Vol. 77. – No. 1. – P. 73-111. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471618/>
3. Hayat, S. Quorum quenching: role of nanoparticles as signal jammers in Gram-negative bacteria / S. Hayat, S. Muzammil, Shabana, B. Aslam, M.H. Siddique, M. Saqalein, M.A. Nisar // Future Microbiol. – 2019. – Vol. 14. – P. 61-72. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539663/>
4. Deryabin, D. Plant-Derived Inhibitors of AHL-Mediated Quorum Sensing in Bacteria: Modes of Action / D. Deryabin, A. Galadzhieva, D. Kosyan, G. Duskaev // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20. – No. 22. – P. 5588. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717364/>
5. Ta, C.A.K. Mini Review of Phytochemicals and Plant Taxa with Activity as Microbial Biofilm and Quorum Sensing Inhibi-

- tors / C.A.K. Ta, J.T. Arnason // *Molecules*. – 2015. – Vol. 21. – No. 1. – doi: 10.3390/molecules21010029. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712734/>
6. Duskaev, G.K. *Eucalyptus viminalis* leaf extract alters the productivity and blood parameters of healthy broiler chickens / G.K. Duskaev, O.V. Kvan, Sh.G. Rakhmatullin // *Vet. World*. – 2020. – Vol. 13. – No. 12. – P. 2673-2680. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33487986/>
7. Duskaev, G.K. Assessment of (*In vitro*) toxicity of quorum-sensing inhibitor molecules of *Quercus cortex* / G.K. Duskaev, D.G. Deryabin, I.F. Karimov, D.B. Kosyan, S.V. Notova // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – Vol. 10. – No. 1. – P. 91-95. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/322939864_Assessment_of_In_vitro_toxicity_of_quorum-sensing_inhibitor_molecules_of_Quercus_cortex
8. Edrington, T.S. Acyl-Homoserine-Lactone Autoinducer in the Gastrointestinal Tract of Feedlot Cattle and Correlation to Season, *E. Coli* O157:H7 Prevalence, and Diet / T.S. Edrington R. L. Farrow, V. Sperandio, D.T. Hughes, T.E. Lawrence, T.R. Callaway, R.C. Anderson, D.J. Nisbet // *Curr Microbiol*. – 2009. – Vol. 58. – P. 227-232. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982388/>
9. Каримов, И.Ф. Влияние растительных веществ на сигнальные молекулы quorum sensing (исследование *in vitro*) / И.Ф. Каримов, Г.К. Дускаев, Г.И. Левахин // *Животноводство и кормопроизводство*. – 2018. – Т. 101. – С. 7-14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rastitelnyh-veschestv-na-signalnye-molekuly-quorum-sensing-issledovanie-in-vitro>
10. Ali, S.M. Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* / S.M. Ali, A.A. Khan, I. Ahmed, M. Musaddiq, K.S. Ahmed, H. Polasa, L.V. Rao, C.M. Habibullah, L.A. Sechi, N. Ahmed // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. – 2005. – Vol. 4. – P. 20. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371157/>
11. Chang, C-Y. Non-antibiotic quorum sensing inhibitors acting against N-acyl homoserine lactone synthase as druggable target / C-Y. Chang, T. Krishnan, H. Wang, Y. Chen, W-F. Yin, Y-M. Chong, L.Y. Tan, T.M. Chong, K-G. Chan // *Sci Rep*. – 2014. – Vol. 4. – P. 7245. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430794/>
12. Ahmed, S.A.K.S. Natural quorum sensing inhibitors effectively downregulate gene expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors / S.A.K.S. Ahmed, M. Rudden, T.J. Smyth, J.S.G. Dooley, R. Marchant, I.M. Banat // *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2019. – Vol. 103. – No. 8. – P. 3521-3535. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852658/>
13. Gutiérrez-Barranquero, J.A. Deciphering the role of coumarin as a novel quorum sensing inhibitor suppressing virulence phenotypes in bacterial pathogens / J.A. Gutiérrez-Barranquero, F.J. Reen, R.R. McCarthy, F. O'Gara // *Appl. Microbiol. Biotechnol*. – 2015. – Vol. 99. – P. 3303-3316. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672848/>
14. D'Almeida, R.E. Comparison of seven structurally related coumarins on the inhibition of Quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Chromobacterium violaceum* / R.E. D'Almeida, R.D.I. Molina, C.M. Viola, M.C. Luciarci, C.N. Peñalver, A. Bardón, M.E. Arena // *Bioorg Chem*. – 2017. – Vol. 73. – P. 37-42. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599132/>

REFERENCES

1. Defoirdt, T. Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy / T. Defoirdt // *Trends Microbiol*. – 2018. – Vol. 26. – No. 4. – P. 313-328. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132819/>
2. LaSarre, B. Exploiting Quorum Sensing To Confuse Bacterial Pathogens / B. LaSarre, M.J. Federle // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2013. – Vol. 77. – No. 1. – P. 73-111. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471618/>
3. Hayat, S. Quorum quenching: role of nanoparticles as signal jammers in Gram-

- negative bacteria / S. Hayat, S. Muzammil, Shabana, B. Aslam, M.H. Siddique, M. Saqalein, M.A. Nisar // *Future Microbiol.* – 2019. – Vol. 14. – P. 61-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539663/>
4. Deryabin, D. Plant-Derived Inhibitors of AHL-Mediated Quorum Sensing in Bacteria: Modes of Action / D. Deryabin, A. Galadzhieva, D. Kosyan, G. Duskaev // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – No. 22. – P. 5588. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717364/>
5. Ta, C.A.K. Mini Review of Phytochemicals and Plant Taxa with Activity as Microbial Biofilm and Quorum Sensing Inhibitors / C.A.K. Ta, J.T. Arnason // *Molecules.* – 2015. – Vol. 21. – No. 1. – doi: 10.3390/molecules21010029. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712734/>
6. Duskaev, G.K. *Eucalyptus viminalis* leaf extract alters the productivity and blood parameters of healthy broiler chickens / G.K. Duskaev, O.V. Kvan, Sh.G. Rakhmatullin // *Vet. World.* – 2020. – Vol. 13. – No. 12. – P. 2673-2680. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33487986/>
7. Duskaev, G.K. Assessment of (*In vitro*) toxicity of quorum-sensing inhibitor molecules of *Quercus cortex* / G.K. Duskaev, D.G. Deryabin, I.F. Karimov, D.B. Kosyan, S.V. Notova // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2018. – Vol. 10. – No. 1. – P. 91-95. URL: https://www.researchgate.net/publication/322939864_Assessment_of_In_vitro_toxicity_of_quorum-sensing_inhibitor_molecules_of_Quercus_cortex
8. Edrington, T.S. Acyl-Homoserine-Lactone Autoinducer in the Gastrointestinal Tract of Feedlot Cattle and Correlation to Season, *E. Coli* O157:H7 Prevalence, and Diet / T.S. Edrington R. L. Farrow, V. Sperandio, D.T. Hughes, T.E. Lawrence, T.R. Callaway, R.C. Anderson, D.J. Nisbet // *Curr Microbiol.* – 2009. – Vol. 58. – P. 227-232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982388/>
9. Karimov, I.F. Effect of plant matter on quorum sensing signal molecules (*in vitro* studies) / I.F. Karimov, G.K. Duskaev, G.I. Levakhin // *Animal Husbandry and Fodder Production.* – 2018. – Vol. 101. – P. 7-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rastitelnyh-veschestv-na-signalnye-molekuly-quorum-sensing-issledovanie-in-vitro>
10. Ali, S.M. Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* / S.M. Ali, A.A. Khan, I. Ahmed, M. Musaddiq, K.S. Ahmed, H. Polasa, L.V. Rao, C.M. Habibullah, L.A. Sechi, N. Ahmed // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2005. – Vol. 4. – P. 20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371157/>
11. Chang, C-Y. Non-antibiotic quorum sensing inhibitors acting against N-acyl homoserine lactone synthase as druggable target / C-Y. Chang, T. Krishnan, H. Wang, Y. Chen, W-F. Yin, Y-M. Chong, L.Y. Tan, T.M. Chong, K-G. Chan // *Sci Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 7245. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430794/>
12. Ahmed, S.A.K.S. Natural quorum sensing inhibitors effectively downregulate gene expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors / S.A.K.S. Ahmed, M. Ruden, T.J. Smyth, J.S.G. Dooley, R. Marchant, I.M. Banat // *Appl Microbiol Biotechnol.* – 2019. – Vol. 103. – No. 8. – P. 3521-3535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852658/>
13. Gutiérrez-Barranquero, J.A. Deciphering the role of coumarin as a novel quorum sensing inhibitor suppressing virulence phenotypes in bacterial pathogens / J.A. Gutiérrez-Barranquero, F.J. Reen, R.R. McCarthy, F. O’Gara // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2015. – Vol. 99. – P. 3303-3316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672848/>
14. D’Almeida, R.E. Comparison of seven structurally related coumarins on the inhibition of Quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Chromobacterium violaceum* / R.E. D’Almeida, R.D.I. Molina, C.M. Viola, M.C. Luciardi, C.N. Peñalver, A. Bardón, M.E. Arena // *Bioorg Chem.* – 2017. – Vol. 73. – P. 37-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599132/>