

**Стрессорное воздействие биоцидных метаболитов
актинобактерии *Streptomyces geldanamycininus* Z374
на цианобактерии *Microcystis aeruginosa***

© 2024. Т. Б. Зайцева, к. б. н., с. н. с., А. Д. Руссу, м. н. с.,
Н. Г. Медведева, д. т. н., г. н. с.,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр
Российской академии наук» (СПб ФИЦ РАН),
197110, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Корпусная, д. 18,
e-mail: zaytseva.62@list.ru

Исследованы механизмы стрессорного воздействия на цианобактерии *Microcystis aeruginosa* сырца биоцидных метаболитов Z374 (СБМ Z374), выделенного из клеток актинобактерий *Streptomyces geldanamycininus* Z374. Ингибирование роста *M. aeruginosa* под воздействием СБМ Z374 сопровождалось генерацией в клетках цианобактерии повышенных уровней пероксида водорода, усилением процессов окисления липидов клеточной мембраны и, как следствие, увеличением их проницаемости. В ответ на окислительный стресс, вызванный СБМ Z374, в клетках *M. aeruginosa* активизировались ферментативные (повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы) и неферментативные (увеличение содержания восстановленного глутатиона) механизмы антиоксидантной защиты. Под влиянием СБМ Z374 зафиксировано нарушение фотосинтеза у *M. aeruginosa*: выявлены изменения в содержании фотосинтетических пигментов в клетках цианобактерий, снижение максимальной квантовой эффективности фотосистемы II и скорости электронного транспорта. Окислительный стресс и, как следствие, повреждение клеточных мембран и ингибирование фотосинтеза являются основными механизмами цианоцидного действия СБМ Z374 на *M. aeruginosa*.

Ключевые слова: сырец биоцидных метаболитов Z374, *Streptomyces geldanamycininus*, *Microcystis aeruginosa*, окислительный стресс, клеточная мембрана, фотосинтез.

**Stress effect of crude biocide of actinobacteria
Streptomyces geldanamycininus Z374
on cyanobacteria *Microcystis aeruginosa***

© 2024. Т. Б. Zaytseva ^{ORCID: 0000-0003-1617-0971}
А. Д. Russu ^{ORCID: 0000-0001-8163-9647}
Н. Г. Medvedeva ^{ORCID: 0000-0003-0588-8427}
St. Petersburg Federal Research Center
of the Russian Academy of Sciences (SPC RAS),
18, Korpusnaya St., Saint Petersburg, Russia, 197110,
e-mail: zaytseva.62@list.ru

Over the past decades, as a result of anthropogenic pollution and global warming, the frequency, intensity and geographical distribution of the mass development of microalgae and cyanobacteria in water bodies have significantly increased. The *Microcystis* species are responsible for most cases of the cyanobacterial blooms in freshwater bodies worldwide. *Microcystis aeruginosa* is the most commonly observed of them. In this work, we assessed the stress effect of isolated from actinobacteria *Streptomyces geldanamycininus* cyanocidal crude biocide Z374 (CB Z374) on the cyanobacteria *M. aeruginosa*. The results showed that CB Z374 significantly inhibited *M. aeruginosa* biomass. The CB Z374 half maximal effective concentration (EC_{50}) for *M. aeruginosa* after 96 hours of treatment was 5 mg/L. The growth of *M. aeruginosa* with CB Z374 is characterized by an increase in the duration of the lag-phase, a decrease in the specific growth rate and biomass yield compared to the control. CB Z374 caused oxidative stress in cyanobacteria cells, determined by the elevated levels of hydrogen peroxide (H_2O_2) and malondialdehyde (MDA) up to 1.6 times, as well as an increased permeability of *M. aeruginosa* cell membranes by 1.5 times. The levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities and reduced glutathione (GSH) content raised in response to oxidative stress.

M. aeruginosa growth inhibition was accompanied by a photosynthesis modification: the photosynthetic pigments phyco-biliproteins and carotenoids content increases by 2.3 and 1.6 times respectively and the chlorophyll *a* content decreases by 1.2 times. CB Z374 inhibited *M. aeruginosa* photosynthesis, which was expressed in a decline in the maximum quantum efficiency of photosystem II – F_v/F_m by 10% and a reduction in the electron transfer rate (ETR) by 18%. We assume that oxidative stress and, as a result, cell membranes damage and photosynthesis inhibition are the main mechanisms of the cyanocidal action of CB Z374 on *M. aeruginosa*.

Keywords: crude biocide Z374, *Streptomyces geldanamycininus*, *Microcystis aeruginosa*, oxidative stress, cell membrane, photosynthesis.

За последние десятилетия в результате антропогенного загрязнения водоёмов и глобального потепления значительно возросли частота, интенсивность и географическое распространение «цветения» воды – массового развития микроводорослей и цианобактерий (ЦБ) [1].

К числу основных возбудителей цианобактериального «цветения» воды в пресноводных водоёмах относятся ЦБ р. *Microcystis*, среди которых наиболее часто встречающимися являются штаммы *Microcystis aeruginosa* [2]. Массовое развитие *M. aeruginosa* вызывает ряд экологических проблем, среди которых наибольшей является синтез и экскреция в водные экосистемы гепатотоксичных цианотоксинов – микроцистинов, приводящих к изменениям в биоразнообразии фитопланктонных сообществ, негативно влияющих на представителей более высоких трофических уровней, приводящих к массовой гибели диких животных, интоксикации домашнего скота, отравлению людей [1]. Кроме того, массовое развитие ЦБ затрудняет проведение водоподготовки, особенно процессов коагуляции и фильтрации [3].

Для контроля цианобактериальных цветений применяются различные химические и физические методы, однако наиболее экологически безопасной стратегией контроля являются биологические методы – использование природных соединений, продуцируемых и экскретируемых высшими растениями, макрофитами и микроорганизмами, в том числе, представителями р. *Streptomyces* [4].

Актинобактерии р. *Streptomyces* продуцируют различные биологически активные вещества: антибиотики, ферменты, органические кислоты, аминокислоты, пептиды, терпеноиды и др., в том числе обладающие биоцидным действием в отношении ЦБ [5]. Выявление конкретных механизмов воздействия микробных метаболитов на ЦБ, приводящих к ингибированию роста и/или лизису их клеток, обеспечивает экологическую ин-формацию для более широкого применения цианоцидных микроорганизмов и их метаболитов для контроля массового развития ЦБ.

Ранее показано, что микробные метаболиты *Streptomyces geldanamycininus* Z374 обладают цианоцидной активностью в отношении ЦБ, эффективно подавляя их рост и вызывая снижение содержания микроцистинов, образующихся токсичными штаммами *M. aeruginosa* CALU 973 и *Planktothrix agardhii* CALU 1113, в клетках ЦБ и в среде культивирования. Предварительно установлено, что в состав сырца биоцидных метаболитов (СБМ Z374), входят, как минимум, 2 соединения, одно из которых имеет гептаеновую структуру [6].

Целью работы было изучение механизмов воздействия сырца биоцидных метаболитов *S. geldanamycininus* Z374 на цианобактерию *M. aeruginosa* CALU 972.

Объекты и методы исследования

В качестве тест-объекта использовали ЦБ *Microcystis aeruginosa* Kütz. (CALU 972) из Ресурсного центра «Культивирование микроорганизмов» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (Россия).

Культивирование почвенной актинобактерии *Streptomyces geldanamycininus* Z374, выделение из клеток сырца биоцидных метаболитов Z374 проводили по методикам, представленным ранее [6, 7].

Культивирование *M. aeruginosa* как в контрольных вариантах, так и в вариантах, содержащих СБМ Z374, проводили на среде BG11 [8] в статических условиях при температуре 25 ± 2 °C и освещённости 1000 лк, при световом режиме свет: темнота – 12 ч : 12 ч. В качестве посевного материала использовали культуру логарифмической фазы роста, выращенную в указанных выше условиях. Сырец биоцидных метаболитов Z374 вносили в среду в виде растворов в диметилсульфоксиде (ДМСО), создавая его концентрации в среде 1–6 мг/л. Содержание ДМСО во всех вариантах, включая контрольные, составляло 0,02 об.%. Продолжительность культивирования – 7 сут. Рост ЦБ контролировали по сухой массе (с.м.).

Удельную скорость роста ЦБ (μ , сут⁻¹) в фазе логарифмического роста рассчитывали по формуле 1:

$$\mu = \frac{\ln(m_{t1}) - \ln(m_{t2})}{t2 - t1}, \quad (1)$$

где m_{t1} и m_{t2} – сухая биомасса ЦБ в моменты времени $t1$ и $t2$ (сут) [9]. Концентрацию СБМ Z374, вызывающую 50%-е ингибирование биомассы (EC_{50}), рассчитывали, используя линейный регрессионный анализ [9].

Спектрофотометрическое определение содержания пероксида водорода (H_2O_2) в клетках ЦБ проводили после реакции взаимодействия с KI на спектрофотометре Genesys 10uv scanning (“ThermoSpectronic”, США) при 390 нм [10]. Количество H_2O_2 определяли по калибровочной кривой и выражали в мМ/г с.м. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрически по количеству продукта его реакции с тиобарбитуровой кислотой [11] и выражали в мМ/г с.м.

Уровень проницаемости клеточных оболочек ЦБ выявляли по «утечке» из клеток метаболитов, имеющих полосы поглощения в ультрафиолетовой области (220–350 нм) [12], используя спектрофотометр Genesys 10 UV Scanning, и выражали в усл. ед./мг с.м.

Каталазную активность (КАТ), общую активность супероксиддисмутазы (СОД) и содержание восстановленного глутатиона (ГЛУ) определяли спектрофотометрически

по методикам, представленным ранее [13]. Активность КАТ и СОД представляли в условных единицах на 1 мг с. м. Концентрацию ГЛУ определяли по калибровочной кривой и выражали в мкг/мг с. м.

Содержание фотосинтетических пигментов (ФСП) хлорофилла *a* (Хл *a*), каротиноидов (КАР) и фикобилипротеинов (ФБП) в клетках ЦБ определяли по оптической плотности характерных полос поглощения на спектрофотометре Genesys 10uv scanning по методикам, описанным ранее [14]. Концентрацию ФБП представляли как сумму концентраций фикоцианина, аллофикоцианина и фикоэритрина.

Параметры фотосинтетической активности *M. aeruginosa* – максимальную квантовую эффективность фотосистемы II (ФС II) и скорость электронного транспорта электронов (ETR) – определяли по методу световых кривых после 96 ч культивирования с использованием импульсного спектрофлуориметра РАМ 2500 (WALZ, Германия) по методике, представленной ранее [15]. Максимальную квантовую эффективность ФС II, F_v/F_m' , рассчитывали по формуле 2:

$$\frac{F_v}{F_m} = \frac{F_m - F_0}{F_m}, \quad (2)$$

где F_m и F_0 – максимальная (F_m) и начальная (F_0) флуоресценции образцов после адаптации к темноте [16].

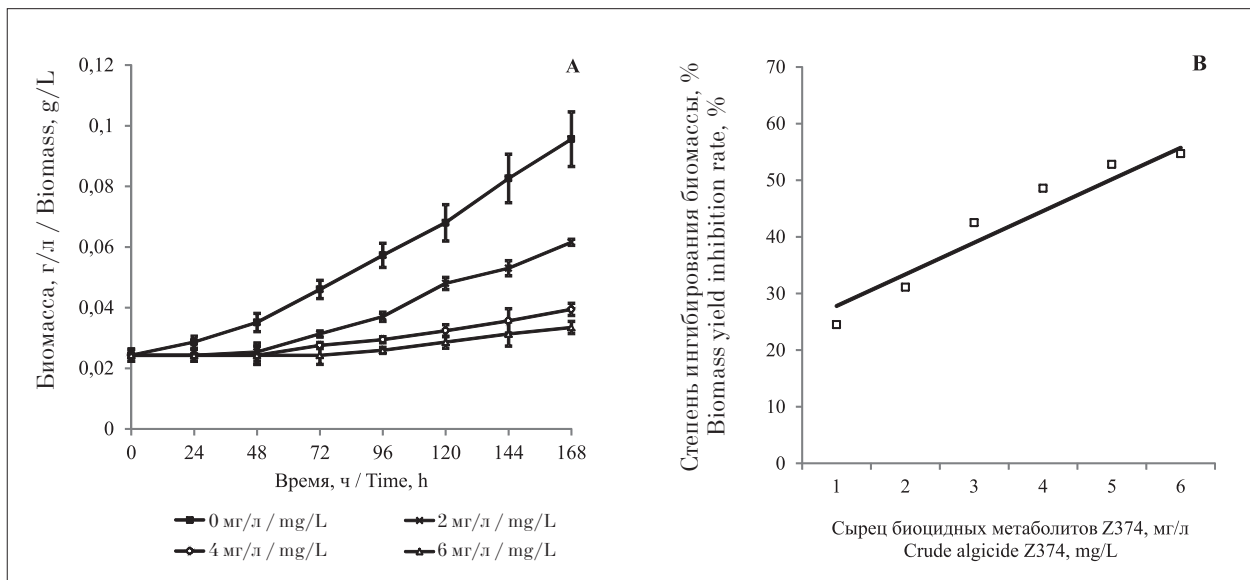


Рис. 1. Цианоцидная активность сырья биоцидных метаболитов Z374. Влияние СБМ на рост *M. aeruginosa* (А). Зависимость степени ингибирования роста *M. aeruginosa* от концентрации СБМ после 96 ч, % (В) / **Fig. 1.** The cyanocidal activity of crude biocide Z374 (CB). The CB effect on *M. aeruginosa* growth (А). The dependence of the biomass yield inhibition rate of *M. aeruginosa* on the concentration of CB after 96 h, % (В)

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения PAST 4.x software (<http://folk.vio.no/ohammer/past>). Статистическую значимость различий между контрольным вариантом и вариантами, содержащими СБМ Z374, определяли с использованием критерия Tukey's. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблицах и на рисунках полученные данные представлены в виде средней арифметической величины со стандартным отклонением ($M \pm SD$) трёх независимых повторов ($n = 3$).

Результаты и обсуждение

Сырец бицидных метаболитов, выделенный из клеток почвенной актинобактерий *S. geldanamycininus* Z374, обладает антагонистическими свойствами в отношении ЦБ – возбудителей «цветения» воды [6].

Рост *M. aeruginosa* CALU 972 в присутствии СБМ в концентрациях ≥ 2 мг/л характеризуется статистически значимым увеличением продолжительности лаг-фазы, снижением удельной скорости роста ЦБ и выхода биомассы по сравнению с контрольным вариантом (рис. 1А, табл. 1). Например, при содержании СБМ в среде – 6 мг/л наблюдалось удлинение лаг-фазы в 3,4 раза, снижение удельной скорости роста и выхода биомассы – в 3,7 и 2,9 раза соответственно по сравнению с контролем.

Следует отметить, что между содержанием СБМ Z374 в среде и степенью ингибирования роста *M. aeruginosa* существует прямая линейная связь (коэффициент корреляции 0,963) (рис. 1В). Высокое значение коэффициента детерминации 0,927 указывает на адекватность полученной линейной модели. Уравнение линейной регрессии степени ингибирования выхода биомассы ЦБ от концентрации СБМ имеет вид:

$$Y = 5,6 X + 2,2 \quad (3)$$

где Y – степень ингибирования роста *M. aeruginosa* (%), X – содержание СБМ Z374 (мг/л). На основании уравнения 3 рассчитана концентрация, при которой выход биомассы *M. aeruginosa* после 96 ч культивирования подавлялся на 50% (EC_{50}) – 5,0 мг/л.

Известно, что у фотосинтезирующих микроорганизмов, в том числе у ЦБ, в качестве побочных продуктов фотосинтеза образуются активные формы кислорода (АФК), оказывающие токсическое действие при их накоплении в клетках. Являясь мощными окислителями, АФК высокотоксичны для клеток и вызывают окислительную модификацию различных клеточных структур, изменяя их функции [17]. Несмотря на то, что все АФК участвуют в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток, именно H_2O_2 позиционируют как центральную редокс-сигнальную молекулу [18]. Основной мишенью для АФК являются липиды – ключевые компоненты клеточных мембран. Известно, что в результате перекисного окисления липидов образуется широкий спектр полиненасыщенных цитотоксических продуктов, в том числе МДА, используемый в качестве индикатора образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов [17].

Нами выявлено, что СБМ Z374 вызывал значительное увеличение клеточной генерации H_2O_2 и экспрессии перекисного окисления липидов в клетках *M. aeruginosa* в процессе культивирования. Так, под воздействием СБМ Z374 содержание H_2O_2 и МДА – основных биомаркеров окислительного стресса в клетках – возрастало на 40–60% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным вариантом, что свидетельствует о развитии окислительного стресса (табл. 2).

Защита микроорганизмов от окислительного стресса осуществляется в результате акти-

Таблица 1 / Table 1
Влияние сырца бицидных метаболитов Z374 на параметры роста цианобактерий *M. aeruginosa*
Effect of crude biocide Z374 on the *M. aeruginosa* growth paramet

Сырец бицидных метаболитов Z374, мг/л Crude biocide Z374, mg/L	Длительность лаг-фазы, сут Lag phase duration, d	Удельная скорость роста μ , сут ⁻¹ Specific growth rate μ , d ⁻¹	Выход биомассы (168 ч), г/л Biomass yield (168 h), g/L
0	2,1 ± 0,2	0,13 ± 0,01	0,096 ± 0,009
2	4,2 ± 0,1***	0,09 ± 0,01*	0,062 ± 0,001*
4	6,1 ± 0,1***	0,046 ± 0,003***	0,039 ± 0,002**
6	7,1 ± 0,3***	0,035 ± 0,003***	0,033 ± 0,002**

Примечание: различия с контролем достоверны: * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$.
Note: differences with control are significant at $p < 0,05$, ** at $p < 0,01$, *** at $p < 0,001$.

Таблица 2 / Table 2

Влияние сырца биоцидных метаболитов Z374 (5 мг/л) на содержание H₂O₂, МДА, ГЛУ, активность СОД и КАТ и проницаемость клеток *M. aeruginosa* / Effect of crude biocide Z374 (5 mg/L) on the H₂O₂, MDA, GLU content, and SOD and CAT activities and permeability of *M. aeruginosa* cells

Время, ч Time, h	СБМ Z374, мг/л CB Z374, mg/L	H ₂ O ₂ , мМ/г с.м. H ₂ O ₂ , mM/g dw	МДА, мМ/г с.м. MDA, mM/g dw	СОД, усл. ед./мг с.м. SOD, U/mg dw	КАТ, усл. ед./мг с.м. CAT, U/mg dw	ГЛУ, мг/г с.м. GLU, mg/g dw	УФ-поглощающие метаболиты, усл.ед./мг с.м. UV-absorbing metabolites, U/mg dw
96	0	164,7±8,4	2,7±0,4	27,1±1,9	69,1±13,1	5,47±0,17	54,7±0,7
	5	268,1±60,8*	4,4±0,2**	37,8±2,5**	69±2	6,33±0,29*	63,2±2,1*
168	0	137,2±18,6	2,2±0,2	17,3±2,3	38,6±2,1	2,92±0,28	48,5±2,3
	5	191,9±24,1*	3,1±0,2**	22,2±0,4*	58,2±6,9**	4,5±0,4**	74,5±2,1**

Примечание: расшифровка сокращений дана в тексте.
Note: the abbreviations are deciphered in the text.

вазии ферментативных и неферментативных механизмов антиоксидантной защиты [17]. Супероксиддисмутаза – наиболее эффективный внутриклеточный ферментативный антиоксидант всех аэробных организмов и всех субклеточных компартментов, подверженных АФК-индуцированному окислительному стрессу, катализирует дисмутацию супероксидных радикалов (O₂⁻) в H₂O₂ и O₂ и является «первой линией» защиты клеток от разрушительного воздействия АФК. Каталаза, разлагая H₂O₂ до H₂O и O₂, обеспечивает клетку энергически высокоэффективным механизмом удаления пероксида водорода. Среди неферментативных антиоксидантов ГЛУ является одним из важнейших метаболитов в системе защиты от абиотических стрессов, в том числе окислительных, действуя как поглотитель АФК [17].

В ответ на токсическое воздействие СБМ Z374 у *M. aeruginosa* зафиксировано увеличение активности антиоксидантных ферментов КАТ и СОД и содержания неферментативного антиоксиданта ГЛУ. Так, активность СОД под влиянием СБМ превышала контрольную на 30–40% ($p < 0,05$) на протяжении процесса культивирования. Активность каталазы после 96 ч была на уровне контрольной, в то время как через 168 ч превышала её на 50% ($p < 0,05$). Содержание ГЛУ в варианте с СБМ Z374 возросло до 1,5 раз ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным уровнем (табл. 2).

Аналогичный механизм воздействия на *M. aeruginosa*, а именно индукция окислительного стресса, ранее был выявлен при исследовании цианоцидных свойств метаболитов, образуемых другими актинобактериями р. *Streptomyces*: трипептида сапонина, мети-

лового эфира нанаомицина А, алкалоидов триптамина и триптолина и др. [5, 19, 20].

Известно, что АФК и, как следствие, перекисное окисление мембранных липидов могут приводить к разбалансировке клеточного метаболизма, нарушению биохимических реакций, повреждению структуры и функций мембран, способствовать истончению мембран и повышению мембранной проницаемости [21].

Сырца биоцидных метаболитов существенно влиял на проницаемость клеток *M. aeruginosa*, способствуя увеличению выхода из клеток УФ-поглощающих метаболитов – маркера проницаемости мембран на 20 и 50% после 96 и 168 ч соответственно по сравнению с контролем (табл. 2), что является следствием окислительного стресса и одной из составляющих цианоцидного действия СБМ Z374.

Как известно, АФК вызывают изменения активности фотосинтетической системы ЦБ [22]. Адаптивные изменения метаболизма *M. aeruginosa* под влиянием СБМ Z374 приводили к существенным сдвигам в содержании ФСП в клетках ЦБ (табл. 3). Так, после 96 ч культивирования в присутствии СБМ отмечено повышение содержания в клетках ФСП, обладающих антиоксидантной активностью – ФБП и КАР [23] в 2,3 и 1,6 раза соответственно (табл. 3).

Следует отметить, что при этом нами было выявлено снижение в 1,2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) содержания Хл а – основного ФСП водорослей и ЦБ, играющего ключевую роль во всех аспектах первичного фотосинтеза, включая поглощение, конверсию и передачу энергии света, содержание которого является показателем, отражающим фотосинтетический потенциал клеток [16] (табл. 3). Предполагается, что одной из при-

Таблица 3 / Table 3

Влияние сырца биоцидных метаболитов Z374 на содержание фотосинтетических пигментов в клетках *M. aeruginosa* / Effect of the crude biocide Z374 on photosynthetic pigments content in *M. aeruginosa* cells

Время, ч Time, h	СБМ Z374, мг/л CB Z374, mg/L	КАР, мг/г с.м. Car, mg/g dw	ФБП, мг/г с.м. PVPs, mg/g dw	Хл <i>a</i> , мг/г с.м. Chl <i>a</i> , mg/g dw
96	0	2,64± 0,03	0,125±0,011	15,04±0,95
	5	4,1±0,3**	0,285±0,017*	12,52±0,43*

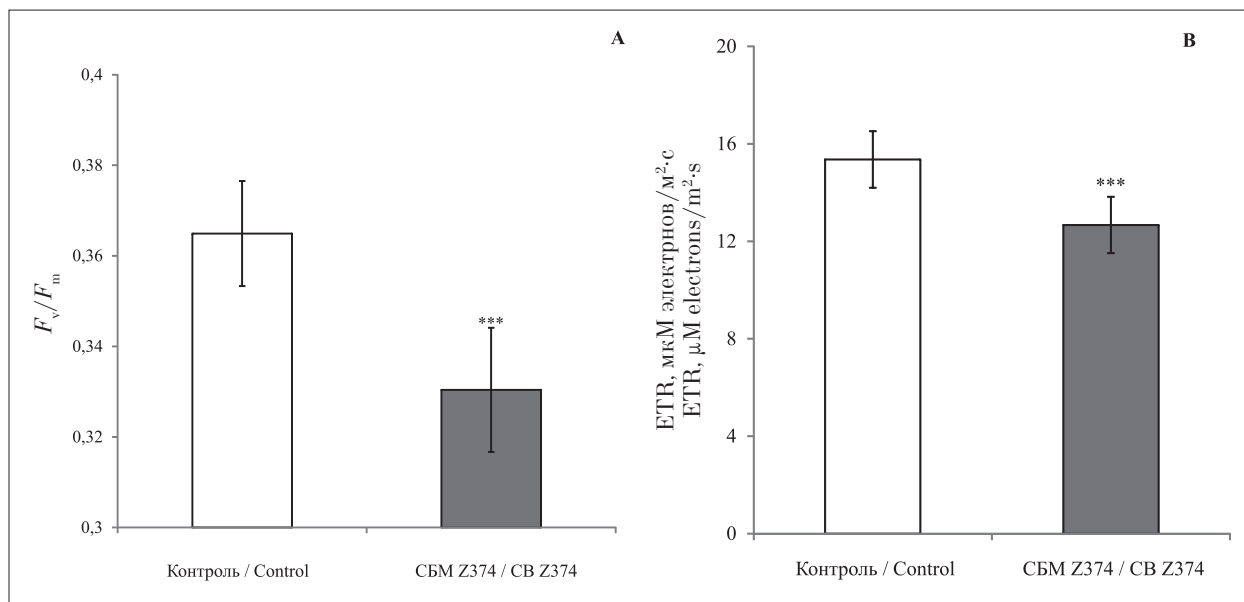


Рис. 2. Влияние сырца биоцидных метаболитов Z374 (5 мг/л) на параметры фотосинтетической активности *M. aeruginosa*: А – F_v/F_m , В – ETR
Fig. 2. Effect of the crude biocide Z374 (5 mg/L) on photosynthetic activity parameters of *M. aeruginosa*: A – F_v/F_m , B – ETR

чин снижения содержания Хл *a* в клетках ЦБ является накопление внутриклеточных АФК, способных привести к повреждению клеточной структуры и блокированию синтеза хлорофилла [20].

Известно, что важнейшими показателями реакции фотосинтетической системы на стрессорные условия являются параметры флуоресценции хлорофилла: максимальная квантовая эффективность ФС II – F_v/F_m , и скорость электронного транспорта – ETR [24].

В данном исследовании выявлено, что после 96 ч под воздействием СБМ Z374 происходит снижение уровней F_v/F_m и ETR на 10% и 18% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным вариантом (рис. 2).

Снижение уровней F_v/F_m и ETR под действием СБМ отражает ингибирование фотосинтетической активности ЦБ и процесса переноса электронов [25].

Заключение

Массовое развитие цианобактерий в водоёмах в настоящее время является одной из

глобальных экологических проблем. Поиск микроорганизмов и/или природных биологических соединений с цианоцидной активностью является актуальной задачей для исследователей и представляет собой наиболее экологичный подход к решению проблемы «цветения» воды.

Сырца биоцидных метаболитов, выделенный из клеток актинобактерии *S. geldanamycininus* Z374, продемонстрировал высокую цианоцидную активность в отношении *M. aeruginosa* CALU 972. Первичным механизмом антагонистического действия СБС Z374 на *M. aeruginosa* является индукция окислительного стресса, который приводит к таким вторичным эффектам, как повреждение клеточных мембран и ингибирование активности фотосинтетической системы.

Представленные результаты показывают, что цианоцидные соединения микробного происхождения, в том числе СБМ Z374, могут быть экологически безопасной альтернативой синтетическим биоцидам в борьбе с массовым развитием ЦБ в водных экосистемах. Знание структуры цианоцидных метаболитов и меха-

низмов их влияния на ЦБ даёт информацию для направленного поиска и применения микроорганизмов и их метаболитов для борьбы с «цветением» воды.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 122041100086-5).

Авторы выражают благодарность кандидату физико-математических наук Н.Ю. Григорьевой за проведение спектрофлуориметрических исследований в Ресурсном центре «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (Россия).

Литература

1. Sivarajah B., Simmatis B., Favot E.J., Palmer M.J., Smol J.P. Eutrophication and climatic changes lead to unprecedented cyanobacterial blooms in a Canadian sub-Arctic landscape // *Harmful Algae*. 2021. V. 105. Article No. 102036. doi: 10.1016/j.hal.2021.102036
2. Kim M., Shin B., Lee J., Park H.Y., Park W. Culture-independent and culture dependent analyses of the bacterial community in the phycosphere of cyanobloom-forming *Microcystis aeruginosa* // *Scientific Reports*. 2019. V. 9. No. 1. Article No. 20416. doi: 10.1038/s41598-019-56882-1
3. Bae H.K. Effects of different cell states of *Microcystis aeruginosa* on coagulation process // *Environmental Engineering Research*. 2021. V. 26. No. 3. Article No. 200138. doi: 10.4491/eer.2020.138
4. Gallardo-Rodríguez J.J., Astuya-Villalón A., Llanos-Rivera A., Avello-Fontalba V., Ulloa-Jofré V. A critical review on control methods for harmful algal blooms // *Reviews in Aquaculture*. 2018. V. 11. No. 3. P. 661–684. doi: 10.1111/raq.12251
5. Luo J., Wang Y., Tang S., Liang J., Lin W., Luo L. Isolation and identification of algicidal compound from *Streptomyces* and algicidal mechanism to *Microcystis aeruginosa* // *PLoS ONE*. 2013. V. 8. No. 10. Article No. e76444. doi: 10.1371/journal.pone.0076444
6. Зайцева Т.Б., Сафронова В.И., Медведева Н.Г. *Streptomyces geldanamycininus* Z374 – новый штамм с биоцидной активностью в отношении цианобактерий // *Теоретическая и прикладная экология*. 2022. № 1. С. 159–166. doi: 10.25750/1995-4301-2022-1-159-166
7. Kuzikova I.L., Sukharevich V.I., Shenin Yu.D., Medvedeva N.G. Biological abilities and identification of the polyene antifungal antibiotic perspective for protection from fungi biodeterioration // *Biology Bulletin*. 2010. V. 37. No. 2. P. 193–202. doi: 10.1134/S1062359010020159
8. Rippka R., Deruelles J., Waterbury J.B., Herdman M., Stanier R.Y. Genetic assignments, strain histories and properties of pure cultures of cyanobacteria // *Journal of General Microbiology*. 1979. V. 111. P. 1–61. doi: 10.1099/00221287-111-1-1
9. Liu Y., Li F., Huang Q. Allelopathic effects of gallic acid from *Aegiceras corniculatum* on *Cyclotella caspia* // *Journal of Environmental Sciences*. 2013. V. 25. No. 4. P. 776–784. doi: 10.1016/S1001-0742(12)60112-0
10. Alexieva V., Sergiev I., Mapelli S., Karanov E. The effect of drought and ultraviolet radiation on growth and stress markers in pea and wheat // *Plant, Cell and Environment*. 2001. V. 24. No. 12. P. 1337–1344. doi: 10.1046/j.1365-3040.2001.00778.x
11. Zutshi S., Bano F., Ningthoujam M., Habib K., Fatma T. Metabolic adaptation to arsenic-induced oxidative stress in *Hapalosiphon fontinalis*-339 // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2014. V. 3. No. 2. P. 9386–9394.
12. Fenderson B.A., Eddy E.M., Hakomori S. Glycoconjugate expression during embryogenesis and its biological significance // *Bioessays*. 1990. V. 12. No. 4. P. 173–179. doi: 10.1002/bies.950120406.
13. Zaytseva T.B., Medvedeva N.G. Molecular mechanisms of the response to 4-tert-octylphenol-induced stress in a cyanobacterium *Planktothrix agardhii* // *Microbiology*. 2019. V. 88. No. 4. P. 416–422. doi: 10.1134/S0026261719040143
14. Medvedeva N., Zaytseva T., Kuzikova I. Cellular responses and bioremoval of nonylphenol by the bloom-forming cyanobacterium *Planktothrix agardhii* 1113 // *Journal of Marine Systems*. 2017. V. 171. P. 120–128. doi: 10.1016/j.jmarsys.2017.01.009
15. Grigoryeva N.Yu., Chistyakova L.V., Liss A.A. Spectroscopic techniques for estimation of physiological state of blue-green algae after weak external action // *Oceanology*. 2018. V. 58. No. 6. P. 923–931. doi: 10.1134/s0001437018060061
16. Wang M., Zhang Y., Guo P. Effect of florfenicol and thiamphenicol exposure on the photosynthesis and antioxidant system of *Microcystis flos-aquae* // *Aquatic Toxicology*. 2017. V. 186. P. 67–76. doi: 10.1016/j.aquatox.2017.02.022
17. Rezayian M., Niknam V., Ebrahimzadeh H. Oxidative damage and antioxidative system in algae // *Toxicology Reports*. 2019. V. 6. P. 1309–1313. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.10.001
18. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress // *Redox Biology*. 2017. V. 11. P. 613–619. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.035
19. Feng Y., Chang X., Zhao L., Li X., Li W., Jiang Y. Nanaomycin A methyl ester, an actinomycete metabolite: Algicidal activity and the physiological response of *Microcystis aeruginosa* // *Ecological Engineering*. 2013. V. 53. P. 306–312. doi: 10.1016/j.ecoleng.2012.12.066
20. Zhang B.-H., Ding Z.-G., Li H.-Q., Mou X.-Z., Zhang Y.-Q., Yang J.-Y., Zhou E.-M., Li W.-J. Algicidal activity of *Streptomyces eurocidicus* JXJ-0089 metabolites and their effects on *Microcystis* physiology // *Applied*

and Environmental Microbiology. 2016. V. 82. No. 17. P. 5132–5143. doi: 10.1128/aem.01198-16

21. Luo Y., Yang Y., Hou W., Fu J. Novel algicides against bloom-forming cyanobacteria from allelochemicals: design, synthesis, bioassay, and 3D-QSAR study // Biology (Basel). 2021. V. 10. No. 11. Article No. 1145. doi: 10.3390/biology10111145

22. Menezes I., Maxwell-McQueeney D., Capelo-Neto J., Pestana C.J., Edwards C., Lawton L.A. Oxidative stress in the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* PCC 7813: comparison of different analytical cell stress detection assays // Chemosphere. 2021. V. 269. Article No. 128766. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.12

23. López-Hernández J.F., García-Alamilla P., Palma-Ramírez D., Álvarez-González C.A., Paredes-Rojas J.C., Márquez-Rocha F.J. Continuous microalgal cultivation for antioxidants production // Molecules. 2020. V. 25. No. 18. Article No. 4171. doi: 10.3390/molecules25184171

24. Yang M., Wang X. Interactions between *Microcystis aeruginosa* and coexisting bisphenol A at different nitrogen levels // Journal of Hazardous Materials. 2019. V. 369. P. 132–141. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.02.030

25. Wei P., Ma H., Fu H., Xu Z., Qu X. Efficient inhibition of cyanobacteria *M. aeruginosa* growth using commercial food-grade fumaric acid // Chemosphere. 2022. V. 301. Article No. 134659. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134659

References

1. Sivarajah B., Simmatis B., Favot E.J., Palmer M.J., Smol J.P. Eutrophication and climatic changes lead to unprecedented cyanobacterial blooms in a Canadian sub-Arctic landscape // Harmful Algae. 2021. V. 105. Article No. 102036. doi: 10.1016/j.hal.2021.102036

2. Kim M., Shin B., Lee J., Park H.Y., Park W. Culture-independent and culture dependent analyses of the bacterial community in the phycosphere of cyanobloom-forming *Microcystis aeruginosa* // Scientific Reports. 2019. V. 9. No. 1. Article No. 20416. doi: 10.1038/s41598-019-56882-1

3. Bae H.K. Effects of different cell states of *Microcystis aeruginosa* on coagulation process // Environmental Engineering Research. 2021. V. 26. No. 3. Article No. 200138. doi: 10.4491/eer.2020.138

4. Gallardo-Rodríguez J.J., Astuya-Villalón A., Llanos-Rivera A., Avello-Fontalba V., Ulloa-Jofré V. A critical review on control methods for harmful algal blooms // Reviews in Aquaculture. 2018. V. 11. No. 3. P. 661–684. doi: 10.1111/raq.12251

5. Luo J., Wang Y., Tang S., Liang J., Lin W., Luo L. Isolation and identification of algicidal compound from *Streptomyces* and algicidal mechanism to *Microcystis aeruginosa* // PLoS ONE. 2013. V. 8. No. 10. Article No. e76444. doi: 10.1371/journal.pone.0076444

6. Zaytseva T.B., Safronova V.I., Medvedeva N.G. *Streptomyces geldanamycininus* Z374 – a novel strain with

biocidal activity against cyanobacteria // Theoretical and Applied Ecology. 2022. No. 1. P. 159–166 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2022-1-159-166

7. Kuzikova I.L., Sukharevich V.I., Shenin Yu.D., Medvedeva N.G. Biological abilities and identification of the polyene antifungal antibiotic perspective for protection from fungi biodeterioration // Biology Bulletin. 2010. V. 37. No. 2. P. 193–202. doi: 10.1134/S1062359010020159

8. Rippka R., Deruelles J., Waterbury J.B., Herdman M., Stanier R.Y. Genetic assignments, strain histories and properties of pure cultures of cyanobacteria // Journal of General Microbiology. 1979. V. 111. No. 1. P. 1–61. doi: 10.1099/00221287-111-1-1

9. Liu Y., Li F., Huang Q. Allelopathic effects of gallic acid from *Aegiceras corniculatum* on *Cyclotella caspia* // Journal of Environmental Sciences. 2013. V. 25. No. 4. P. 776–784. doi: 10.1016/S1001-0742(12)60112-0

10. Alexieva V., Sergiev I., Mapelli S., Karanov E. The effect of drought and ultraviolet radiation on growth and stress markers in pea and wheat // Plant, Cell and Environment. 2001. V. 24. No. 12. P. 1337–1344. doi: 10.1046/j.1365-3040.2001.00778.x

11. Zutshi S., Bano F., Ningthoujam M., Habib K., Fatma T. Metabolic adaptation to arsenic-induced oxidative stress in *Hapalosiphon fontinalis*-339 // International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology. 2014. V. 3. No. 2. P. 9386–9394.

12. Fenderson B.A., Eddy E.M., Hakomori S. Glycoconjugate expression during embryogenesis and its biological significance // Bioassays. 1990. V. 12. No. 4. P. 173–179. doi: 10.1002/bies.950120406.

13. Zaytseva T.B., Medvedeva N.G. Molecular mechanisms of the response to 4-tert-octylphenol-induced stress in a cyanobacterium *Planktothrix agardhii* // Microbiology. 2019. V. 88. No. 4. P. 416–422. doi: 10.1134/S0026261719040143

14. Medvedeva N., Zaytseva T., Kuzikova I. Cellular responses and bioremoval of nonylphenol by the bloom-forming cyanobacterium *Planktothrix agardhii* 1113 // Journal of Marine Systems. 2017. V. 171. P. 120–128. doi: 10.1016/j.jmarsys.2017.01.009

15. Grigoryeva N.Yu., Chistyakova L.V., Liss A.A. Spectroscopic techniques for estimation of physiological state of blue-green algae after weak external action // Oceanology. 2018. V. 58. No. 6. P. 923–931. doi: 10.1134/S0001437018060061

16. Wang M., Zhang Y., Guo P. Effect of florfenicol and thiamphenicol exposure on the photosynthesis and antioxidant system of *Microcystis flos-aquae* // Aquatic Toxicology. 2017. V. 186. P. 67–76. doi: 10.1016/j.aquatox.2017.02.022

17. Rezayian M., Niknam V., Ebrahimzadeh H. Oxidative damage and antioxidative system in algae // Toxicology Reports. 2019. V. 6. P. 1309–1313. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.10.001

18. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress:

Oxidative eustress // *Redox Biology*. 2017. V. 11. P. 613–619. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.035

19. Feng Y., Chang X., Zhao L., Li X., Li W., Jiang Y. Nanaomycin A methyl ester, an actinomycete metabolite: Algicidal activity and the physiological response of *Microcystis aeruginosa* // *Ecological Engineering*. 2013. V. 53. P. 306–312. doi: 10.1016/j.ecoleng.2012.12.066

20. Zhang B.-H., Ding Z.-G., Li H.-Q., Mou X.-Z., Zhang Y.-Q., Yang J.-Y., Zhou E.-M., Li W.-J. Algicidal activity of *Streptomyces eurocidicus* JXJ-0089 metabolites and their effects on *Microcystis* physiology // *Applied and Environmental Microbiology*. 2016. V. 82. No. 17. P. 5132–5143. doi: 10.1128/aem.01198-16

21. Luo Y., Yang Y., Hou W., Fu J. Novel algicides against bloom-forming cyanobacteria from allelochemicals: design, synthesis, bioassay, and 3D-QSAR study // *Biology (Basel)*. 2021. V. 10. No. 11. Article No. 1145. doi: 10.3390/biology10111145

22. Menezes I., Maxwell-McQueeney D., Capelo-Neto J., Pestana C.J., Edwards C., Lawton L.A. Oxidative stress in the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* PCC 7813: comparison of different analytical cell stress detection assays // *Chemosphere*. 2021. V. 269. Article No. 128766. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.12

23. López-Hernández J.F., García-Alamilla P., Palma-Ramírez D., Álvarez-González C.A., Paredes-Rojas J.C., Márquez-Rocha F.J. Continuous microalgal cultivation for antioxidants production // *Molecules*. 2020. V. 25. No. 18. Article No. 4171. doi: 10.3390/molecules25184171

24. Yang M., Wang X. Interactions between *Microcystis aeruginosa* and coexisting bisphenol A at different nitrogen levels // *Journal of Hazardous Materials*. 2019. V. 369. P. 132–141. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.02.030

25. Wei P., Ma H., Fu H., Xu Z., Qu X. Efficient inhibition of cyanobacteria *M. aeruginosa* growth using commercial food-grade fumaric acid // *Chemosphere*. 2022. V. 301. Article No. 134659. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134659