

УДК 574.57.042.2

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ МОРСКИХ МИКРОВОДОРОСЛЕЙ

© 2022 г. А. В. Огнистая^{1, 2, *}, Ж. В. Маркина¹, Т. Ю. Орлова¹

¹Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского (ННЦМБ) ДВО РАН, Владивосток 690041, Россия

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток 690091, Россия

*e-mail: alya_lokshina@mail.ru

Поступила в редакцию 27.05.2021 г.

После доработки 20.10.2021 г.

Принята к публикации 19.11.2021 г.

Для создания новых противобактериальных препаратов все чаще используются морские микроводоросли из отделов Chlorophyta, Bacillariophyta, Dinoflagellata, Haptophyta и Rhodophyta, а также цианобактерии (Cyanophyta). В обзоре обобщены сведения об антимикробной активности этих организмов; особое внимание уделено абиотическим факторам (свет, температура, соленость, pH среды, биогенные элементы), усиливающим их бактерицидные свойства. Анализируются механизмы действия и способы извлечения биоактивных веществ. Отмечены виды, обладающие потенциалом для подавления бактерий. Обсуждаются полученные из микроводорослей препараты, прошедшие клинические испытания и используемые в борьбе с бактериальными инфекциями, а также виды, на основе которых планируется создание новых антибиотиков.

Ключевые слова: микроводоросли, антимикробная активность, биоактивные соединения, экстракты
DOI: 10.31857/S0134347522040076

Вещества, выделенные из водорослей, используют в медицине на протяжении многих лет. Представители морской альгофлоры выработали ряд структурно разнообразных соединений, относящихся к оксипептидам, полисахаридам и производным жирных кислот (ЖК). Благодаря этим веществам микроводоросли способны подавлять рост и физиологическую активность конкурентных организмов: других видов водорослей, бактерий и грибов (Borowitzka, 1995). Полученные из микроводорослей сульфатированные полисахариды, пигменты мареннин и каротиноиды (например, астаксантин, фукоксантин и β -каротин), омега-3 жирные кислоты и полифенолы демонстрируют антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые и антибиотические свойства (Raposo et al., 2013a). К преимуществам одноклеточных водорослей относят короткое время генерации, а также способность к быстрой адаптации и перестройке обменных процессов, позволяющая выжить в стрессовых условиях (Laigitano et al., 2016), например, при дефиците питательных веществ (Maldonado et al., 2002), сезонных колебаниях температуры (Huseby et al., 2013) и освещенности (Derauw et al., 2012).

Чрезмерное и неконтролируемое применение антибиотиков в медицине может быть причиной дисбактериозов, сбоев в работе иммунной системы, нарушения обменных процессов и появления

устойчивости бактерий к тому или иному противомикробному средству (Falaise et al., 2016). Антибиотикорезистентность – это биологическое явление, которое невозможно предупредить, а устойчивые к антибиотикам микроорганизмы представляют угрозу для людей (Mauger et al., 2011). В связи с этим исследование антимикробной активности одноклеточных водорослей особенно актуально. Противомикробные свойства многих представителей микроводорослей уже доказаны. Однако для создания нового препарата необходимо пройти ряд сложных этапов, среди которых проверка вещества на токсичность, предклинические испытания на животных, патентование, госэкспертиза, регистрация лекарственного средства и т.д. (Mohs, Greig, 2017); важно также понимать, какие виды и/или соединения перспективны для производства лекарств.

Цели настоящей работы – обобщить литературные данные об изменении антимикробной активности морских микроводорослей в зависимости от абиотических факторов среды, фазы роста культур и способа получения экстракта; проанализировать антибактериальные препараты, разрабатываемые на основе микроводорослей, и оценить перспективы применения альгокультур в качестве противомикробных агентов в медицине.

*Абиотические факторы, регулирующие
антимикробную активность морских
микроводорослей*

Интенсивность освещения и спектральный состав света. Световое излучение является определяющим фактором в биосинтезе и накоплении экзополисахаридов (ЭПС) и пигментов (в частности, фикобилипротеинов) водорослей (Guihéneuf, Stengel, 2015). В красной микроводоросли *Porphyridium purpureum* при усилении освещенности от 120 до 240 мкмоль/(м² × с) увеличивался биосинтез ЭПС, их содержание возрастало от 1.3 до 4.5 г/л. Однако при освещенности выше 120 мкмоль/(м² × с) накопление фикобилипротеинов заметно снижалось (Velea et al., 2011). Этот факт необходимо учитывать при производстве биоактивных соединений. Оптимальная производительность ЭПС, фикобилипротеинов, углеводов и β-каротинов у *P. purpureum* выявлена при пониженном освещении 30 мкмоль/(м² × с) (Guihéneuf, Stengel, 2015). Аналогичные результаты получены в экспериментах с *Porphyridium cruentum*, *P. purpureum* и *P. aeruginum* (см.: Jahn et al., 1984; Levy, Gantt, 1988).

Известно, что экзополисахариды *P. cruentum* проявляли антибиотическую активность в отношении бактерий *Vibrio harveyi* (см.: Risjani et al., 2021), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Salmonella enterica* (см.: Raposo et al., 2014), а фикобилипротеины *P. cruentum* и *P. aeruginum* — в отношении *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes* (см.: Najdenski et al., 2013).

Показано, что антибиотический эффект может зависеть и от интенсивности освещения. В условиях высокой освещенности 130 мкмоль/(м² × с) культура *Attheya longicornis* демонстрировала антимикробное действие против метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), *S. aureus* и *Enterococcus faecalis*, а при освещенности 30–75 мкмоль/(м² × с) не обладала противомикробными свойствами, но росла без видимых признаков стресса (Ingebrigtsen et al., 2016).

Изменение спектрального состава света с помощью светодиодов дает возможность влиять на физиологическое состояние клеток микроводорослей и улучшать их биохимический состав. Синий и красный спектры повышали эффективность фотосинтеза и увеличивали производство полисахаридов у *P. cruentum* (см.: You, Barnett, 2004), однако более подходящими для увеличения производства полисахаридов признаны зеленый и желтый спектры (Li Qin et al., 2008). Освещение зеленых водорослей *Chlorococcum* sp. и *Tetraselmis* sp. светодиодами синего света, а диатомовой водоросли *Stauroneis* sp. светодиодами красного света стимулировало их бактерицидную активность в отношении *E. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus*, *Pseudomo-*

nas aeruginosa и *Bacillus subtilis* (см.: McGee et al., 2020).

Соленость. Солевой стресс стимулировал накопление микроводорослями ценных биологически активных соединений. При увеличении солености от 29 до 50‰ содержание липидов в клетках *Dunaliella tertiolecta* повышалось на 7% (см.: Takagi et al., 2006). Увеличение солености от 0.4 до 4 М NaCl приводило к накоплению в клетках *D. salina* насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, а также к уменьшению количества полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), содержание которых было приблизительно на 10% выше в культуре с низкой соленостью (Xu et al., 2020). Снижение солености до 13‰ стимулировало накопление ЖК у *Nannochloropsis* sp. до 40% (Pal et al., 2011). При солености 25‰ в составе ЖК зеленой водоросли *Tetraselmis tetrathele* преобладали тридециловые, миристиновые и пентадекановые кислоты, которые проявляли антимикробную активность (El-Kassas, El-Sheekh, 2016). Известно, что эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), входящая в состав комплексных биологически активных добавок с омега3-жирными кислотами, в значительном количестве содержится в микроводоросли *Nannochloropsis* sp., которая используется в аквакультуре в качестве источника ЭПК. Показано, что соленость 25‰ является оптимальной для накопления этой кислоты в клетках микроводоросли (Adarme-Vega, 2014). Максимальное производство ЭПК и докозагексаеновой кислоты (ДГК) у *Pinguicoccus pyrenoidosus* происходило при солености 30‰ (Sang et al., 2012). Темпы роста *Schizochytrium limacinum* были наиболее высокими при солености от 18 до 27‰, в то время как максимум производства ДГК отмечен при снижении солености до 9‰ (Zhu et al., 2007). При солености 20‰ темпы роста *T. tetrathele* увеличились в 5 раз, а синтез каротиноидов возрос в 20 раз по сравнению с таковыми в контроле при солености 30‰. Культивирование *D. salina* при солености 40‰ привело к появлению антибактериальной активности против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella* sp., *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Vibrio cholerae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Bacillus megaterium* (см.: Krishnakumar et al., 2013). Выращивание *Dunaliella* sp. при повышении концентрации NaCl от 10 до 20% (масса/объем) привело к усилению антимикробного эффекта в отношении *E. coli*, *S. aureus*, *Brochothrix thermosphacta* и *Enterobacter cloacae*. Авторы связывают этот эффект с солевым стрессом, при котором накапливается максимальное количество каротиноидов и жирных кислот (Kilic et al., 2018).

Температура. Исследование цианобактерий, относящихся к группе *Lyngbya–Phormidium–Plectonema* (LPP), родам *Oscillatoria* и *Synechocystis*, которых содержали при разной температуре, показало, что наибольшую бактерицидную активность

против *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* и других клинических изолятов, устойчивых к лекарственным средствам, проявляли культуры, выращенные при температуре 25°C (Pramanik et al., 2011).

Снижение температуры до 15°C привело к интенсивной выработке α -линоленовой кислоты и ДГК у *Isochrysis galbana*, а также ЭПК у *Pavlova lutheri* (см.: Gacheva, Gigova, 2014); при температуре 18°C увеличился синтез ПНЖК, α - и γ -токоферолов в клетках *P. cruentum* (см.: Dugmaz et al., 2007). Предполагают, что антибиотические свойства *I. galbana* связаны с продукцией ПНЖК, вызывающих лизис бактериальных клеток (Molina-Cárdenas, Sánchez-Saavedra, 2017).

Кислотность среды. Показатель pH играет важную роль в жизнедеятельности микроводорослей, влияя на характер их метаболизма и биосинтез антимикробных продуктов. Для *Synechococcus* sp. показано, что при pH ≥ 8 активируется синтез противомикробных веществ, подавляющих *S. aureus* (см.: Noaman et al., 2004). У цианобактерий группы LPP, а также родов *Oscillatoria* и *Synechocystis* при pH от 9.5 до 4.5 быстро увеличивалась биомасса, однако противомикробная активность проявлялась только при pH 7.5 (Pramanik et al., 2011). Зеленые водоросли *Coccomyxa* sp., культивируемые при pH 2.5–4.5, проявляли активность против грамотрицательных бактерий *E. coli*, *S. enterica* и *Proteus mirabilis* (см.: Navarro et al., 2017).

Биогенные элементы. Выращенные на среде с недостатком азота диатомеи *Leptocylindrus danicus* и *L. aporus* обладали способностью к подавлению биопленки *Staphylococcus epidermidis*. При культивировании *L. danicus* в среде с недостатком азота отмечено 90% ингибирование биопленки; вид *L. aporus*, поддерживаемый в условиях одновременного дефицита азота и фосфора, подавлял биопленку на 64%, при недостатке азота – на 90% и фосфора – на 85% (Lauritano et al., 2016). Продукция домоевой кислоты у *Pseudo-nitzschia seriata* повышалась при низком содержании силикатов в среде (Fehling et al., 2004), а у *P. multiseriata* и *P. australis* концентрация этой кислоты увеличивалась при дефиците железа и меди (Maldonado et al., 2002).

Показано, что высокое содержание сульфатов (от 52 до 104 мМ) активизировало накопление сульфатированных ЭПС, которые, по мнению авторов, повышают активность *P. cruentum* против *S. enterica* (см.: Raposo et al., 2014).

Противомикробная активность морских микроводорослей в зависимости от фазы роста культуры

Многие исследователи считают, что продукция соединений, ответственных за антибиотиче-

ские свойства водорослей, связана с фазой роста альгокультуры (Gacheva, Gigova, 2014; Bashir et al., 2018). Максимальное накопление полисахаридов у *P. cruentum* отмечено в конце экспоненциальной фазы роста (Gacheva, Gigova, 2014). Известно, что именно полисахариды обеспечивают антимикробную активность этой микроводоросли в отношении *B. subtilis*, *S. aureus* и *Vibrio parahaemolyticus* (см.: Bashir et al., 2018), а также *S. pyogenes*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *S. enterica* и *P. aeruginosa* (см.: Raposo et al., 2013a, 2013b, 2014). Для цианобактерий показано увеличение продукции ЭПС у *Phormidium tenue* и усиление противомикробных свойств *Nostoc insulare* в стационарной фазе; в постэкспоненциальной стадии роста максимальная антибактериальная активность отмечена у *Synechococcus leopoliensis*, *Oscillatoria angustissima* и *Calothrix parietina* (см.: Gacheva, Gigova, 2014). Антимикробные свойства *Synechocystis* sp. обусловлены большим количеством внутриклеточных водорастворимых метаболитов, обнаруженных в культуре, находящейся в стационарной фазе роста (Gacheva, Gigova, 2014).

В начале стационарной фазы роста в культуре *I. galbana* происходило накопление ЖК. Содержание стеариновой кислоты увеличилось на 24.3%, олеиновой на 15.7%, миристиновой на 13.8%, ДГК на 11.0%, пальмитиновой на 10.3% и α -линоленовой на 7.2%. Высокое содержание ЖК объясняет бактерицидные свойства, проявляемые *I. galbana* в этой фазе роста против *Vibrio harveyi*, *V. alginolyticus* и *V. campbellii* (см.: Molina-Cárdenas et al., 2014).

Антибактериальная активность экстракта морских микроводорослей в зависимости от способа его получения

Антимикробный эффект микроводорослей зависит от способа извлечения биологически активных веществ (табл. 1). Наиболее часто используемый метод выделения бактерицидных производных – это экстракция с помощью органических растворителей, таких как этанол, бутанол, метанол и этилацетат (Helen et al., 2014; McGee et al., 2020; George et al., 2020). Например, метанольные экстракты синезеленых водорослей *Spirulina major*, *Oscillatoria salina* и *Plectonema terebratum* ингибировали рост бактерий *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*, тогда как их водные экстракты оказывали влияние на рост бактерий лишь в единичных случаях (Helen et al., 2014).

Водоросли отдела Chlorophyta имеют целлюлозную клеточную оболочку, что усложняет извлечение необходимых соединений, поэтому важным моментом становится выбор экстрагента. Например, при получении экстрактов из *Chlorella minutissima* и *Scenedesmus* sp. наиболее эффективным был этанол (Ördög et al., 2004), из *Chlorococ-*

Таблица 1. Антимикробная активность морских микроводорослей из разных систематических отделов

Вид/род водоросли	Действующее вещество	Механизм действия	Растворитель/метод экстракции	Вид/род чувствительных бактерий	Литературный источник
Chlorophyta					
<i>Chlorella marina</i> (Butcher, 1952)	Набор ЖК	—	Метанол, бутанол	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Salmonella typhi</i>	Srinivasakumar, Rajashekhar, 2009
<i>Chlorella minutissima</i> (Fott, Novakova, 1969)	Набор ЖК	—	Этанол, метанол	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i>	Ördög et al., 2004
<i>Dunaliella</i> sp. (Teodoresco, 1905)	Стеариновая кислота; лютеин, α -каротин зеаксантин; феруловая кислота	—	Метанол, хлороформ	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>S. aureus</i>	Kilic et al., 2018
<i>Dunaliella salina</i> (Teodoresco, 1905)	Индолы; триметилгептан, н-гексадекан, β -каротин, линоленовая кислота, ионон, циклоцитрал, неонфитадиен, фитол	Повреждение оболочки бактериальной клетки, утечка цитоплазматического материала	Хлороформ/метанол (1 : 1), ацетон/хлороформ (1 : 1), бутанол, этанол, петролейный эфир, гексан	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Pseudomonas syringae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. aureus</i>	Herrero et al., 2006; Srinivasakumar, Rajashekhar, 2009; Krishnakumar et al., 2013; Maadane et al., 2017; Pane et al., 2015; Ambrico et al., 2020
<i>Microactinium</i> sp. (Fresenius, 1858)	—	—	Метанол, этанол	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	McGee et al., 2020
<i>Nannochloropsis</i> sp. (Hibberd, 1981)	Набор ЖК	—	Вода	<i>Vibrio alginolyticus</i> , <i>V. lentus</i> , <i>V. splendidus</i> , <i>V. scophthalmi</i> , <i>V. anguillarum</i>	Kokou et al., 2012
<i>Nannochloropsis gaditana</i> (Lubian, 1982)	Фенолы, каротиноиды, ЭПК, пальмитолеиновая и олеиновая кислоты	—	Этанол	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	Maadane et al., 2017
<i>Nannochloropsis oceanica</i> (Suda, Miyashita, 2002)	Фенольные соединения	—	Гексан, метанол	<i>S. pyogenes</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i>	Sushanth, Rajashekhar, 2015
<i>Nannochloropsis oculata</i> (Droop, Hibberd, 1981)	ЭПК, фитолы	Нейтрализация адгезионных веществ	Хлороформ/гексан, метанол, бутанол, этанол	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i>	Srinivasakumar, Rajashekhar, 2009
<i>Tetraselmis</i> sp. (Stein, 1878)	Пальмитиновая, олеиновая, линолевая кислоты, полифенолы	То же	Метанол, этанол, ацетон	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Pseudomonas</i> sp.	Rajendran et al., 2014; Maadane et al., 2017; McGee et al., 2020; Hussein et al., 2020

Таблица 1. Продолжение

Вид/род водоросли	Действующее вещество	Механизм действия	Растворитель/метод экстракции	Вид/род чувствительных бактерий	Литературный источник
<i>Tetraselmis chui</i> (Butcher, 1959)	Набор ЖК	—	Вода	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>V. splendidus</i> , <i>V. scophthalmi</i>	Kokou et al., 2012
<i>Tetraselmis suecica</i> (Butcher, 1959)	ЖК, докозенамид метилкапрат, метилстеарат, пальмитиновая, ноноевая и каприловые кислоты	—	Метанол/хлороформ (1 : 1), неочищенный экстракт, изопропанол	<i>Proteus</i> sp., <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Bacillus megaterium</i>	Bai, Krishnakumar, 2013
Bacillariophyta					
<i>Aphora</i> sp. (Kützling, 1844)	Фукоксантин, биосинтезированные частицы	—	Ацетон	<i>E. coli</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Bacillus stearothermophilus</i>	Jena et al., 2015
<i>Asterionella glacialis</i> (Castracane, 1886)	ЭПК	—	Этанол, вода	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	Viso et al., 1987
<i>Attheya longicornis</i> (Crawford, Gardner, 1994)	—	—	Метанол	Метциллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), <i>S. aureus</i>	Ingebrigtsen et al., 2016
<i>Chaetoceros calcitrans</i> (Takano, 1968)	Фенольные соединения, ЖК	—	Этанол, метанол, гексан, бутанол	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>V. cholerae</i>	Srinivasakumar, Rajashekhar, 2009; Sushanth, Rajashekhar, 2015
<i>Chaetoceros muelleri</i> (Lemmermann, 1898)	Триглицериды, диглицериды, моноглицериды, стерины, свободные жирные кислоты	Лизис бактериальных протопластов, разрушение клеточной мембраны	Экстрактор сверхкритической жидкости surtex prgmaster, гексан, дихлорметан, метанол	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i>	Mendiola et al., 2007; Sánchez-Saavedra et al., 2010
<i>Chaetoceros lorenzianus</i> (Grunow, 1863)	—	—	Ацетон, хлороформ	<i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>V. cholerae</i> , <i>Salmonella paratyphi</i>	Walter, Mahesh, 2000
<i>Chaetoceros pseudocurvisetus</i> (Mangin, 1910)	Набор ЖК	—	Ацетон/хлороформ, смола Amberlite	<i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Lauritano et al., 2018
<i>Haslea karadagensis</i> (Davidovich, Gastineau, Mouget, 2012); <i>Haslea provincialis</i> (Gastineau, Hansen, Mouget, 2016); <i>Haslea ostrearia</i> (Simonsen, 1974)	Мареннин	Взаимодействует с липополисахаридами на поверхности бактерии, разрушая внешнюю мембрану	Жидкий азот с буфером	<i>Vibrio aestuarius</i> , <i>Polaribacter igensii</i> , <i>Pseudoalteromonas elyakowii</i>	Gastineau et al., 2012a, 2012b

Таблица 1. Продолжение

Вид/род водоросли	Действующее вещество	Механизм действия	Растворитель/метод экстракции	Вид/род чувствительных бактерий	Литературный источник
<i>Leptocylindrus aprorus</i> (Nanjappa, Zingone, 2013); <i>Leptocylindrus danicus</i> (Cleve, 1889) <i>Nitzschia</i> sp. (Hassall, 1845)	—	Ингибирование биопленки Ингибирование ферментов ДНК, образование ямок в клеточной стенке, изменение проницаемости мембраны и утечка цитоплазмы	Вода/ацетон (1 : 1), смола Amberlite Гексан	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Lauritano et al., 2016 Borase et al., 2017
<i>Nitzschia communis</i> (Rabenhorst, 1860) <i>Navicula delognei</i> (Heurck, 1880)	—	—	Этанол	<i>S. aureus</i>	Montalvão et al., 2016
<i>Odontella aurita</i> (Agardh, 1832)	Фитолы, ЭПК, гексадекатетраеновая, гексадекатриеновая, октадекатетраеновая кислоты	—	Хлороформ/метанол	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>P. vulgaris</i>	Findlay, Patil, 1984
<i>Phaeodactylum tricornutum</i> (Bohlin, 1898)	ЭПК, гексадекатриеновая, пальмитолеиновая кислоты, полифенолы	Ингибирование роста, подавление синтеза ЖК бактерий, действие на клеточную мембрану, снижение поглощения питательных веществ и ингибирование клеточного дыхания	Этанол Метанол/вода (5 : 1), этанол, этилацетат	<i>P. vulgaris</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Vacillus cereus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Hemalatha et al., 2017 Desbois et al., 2009; Кривошеева и др., 2013; Maadane et al., 2017
<i>Porosira glacialis</i> (Jørgensen, 1905) <i>Rhizosolenia alata</i> (Brightwell, 1858)	Пептиды и другие низкомолекулярные соединения	—	Метанол/дихлорметан (1 : 1) Хлороформ/метанол (1 : 1), хлороформ	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>V. cholerae</i> <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Osvik et al., 2021 Venkatesan et al., 2007
<i>Skeletonema</i> sp. (Greville, 1865) <i>Skeletonema costatum</i> (Cleve, 1873)	ЭПК и ДГК Ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты	Влияние на клеточную стенку бактерий	Метанол Гексан, смола Amberlite, ацетон/хлороформ, этанол	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. bovis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>	Bhattachariya et al., 2020; Mishra et al., 2020 Sushanth, Rajashekhar, 2015; Lauritano et al., 2018

Таблица 1. Продолжение

Вид/род водоросли	Действующее вещество	Механизм действия	Растворитель/метод экстракции	Вид/род чувствительных бактерий	Литературный источник
<i>Thalassiosira</i> sp. (Cleve, 1873)	—	—	Биосинтезированные частицы AgNP	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	Mishra et al., 2020
<i>Thalassiothrix frauenfeldii</i> (Grunow, 1880)	—	—	Алетон, смола Amberlite, хлороформ	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. paratyphi</i>	Walter, Mahesh, 2000
<i>Thalassiosira rotula</i> (Meunier, 1910)	—	—	Гексан/трет-бутилметило-вый эфир, хлороформ/метанол	<i>S. aureus</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Vibrio Harveyi</i> , <i>M. luteus</i>	Qin et al., 2013
<i>Thalassiosira weissflogii</i> (Fuxell, Hastle, 1977)	Фенолы, алкалоиды и аминокислоты	—	Метанол	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	Shalini et al., 2019
Dinoflagellata					
<i>Amphidinium</i> sp. (Clapetède, Lachmann, 1859)	Амфидинины C–F, набор ЖК	—	Н-гексан, дихлорметан/метанол, метанол	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shewanella</i> sp., <i>Pseudoalteromonas lipolytica</i> , <i>Parasoccus</i> sp., <i>Pseudoalteromonas</i> sp.	Kubota et al., 2014; Zea-Obando et al., 2018
<i>Heterocapsa circularisquata</i> (Horiguchi, 1995)	Порфирин	Повреждение клеточной стенки, потеря целостности мембран	Метанол	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	Wencheng et al., 2018
<i>Karenia brevis</i> (Hansen, Moestrup, 2000)	—	—	Гексан/этилацетат	<i>K. pneumoniae</i> , MRSA	Burleson, 2012
<i>Lingulodinium polyedra</i> (Dodge, 1989)	Набор ЖК	Воздействие на клеточную стенку	Вода, метанол, гексан, хлороформ	<i>S. aureus</i> , <i>Vibrio vulnificus</i>	Quijano-Scheggia et al., 2016
<i>Prorocentrum hoffmannianum</i> (Faust, 1990)	Оксадевая кислота	—	Метанол	<i>E. faecalis</i>	De Vera et al., 2018
<i>Purodinium bahamense</i> (Plate, 1906)	—	—	Гексан, метанол	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , MRSA	Burleson, 2012
Harporhyta					
<i>Isochrysis</i> sp. (Parke, 1949)	Набор ЖК	Нарушение восприятия кворума	Этанол, ацетон	<i>V. alginolyticus</i> , <i>V. lentus</i> , <i>V. scophthalmi</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>Shigella boydii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Mendiola et al., 2007; Kokou et al., 2012; Maadane et al., 2017
<i>Isochrysis galbana</i> (Parke, 1949)	Набор ЖК, стеролы, каротиноиды, феофитин а, хлорофилл а, линолевая кислота	Нарушение поступления питательных веществ, ингибирование редуктазы (белка-носителя)	Н-бутанол, этанол, метанол, хлороформ	<i>M. tuberculosis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. typhi</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>P. fluorescens</i>	Lazarus, Bhimba, 2008; Srinivasakumar, Rajashekar, 2009; Prakash et al., 2010; Alsenani et al., 2020

Таблица 1. Продолжение

Вид/род водоросли	Действующее вещество	Механизм действия	Растворитель/метод экстракции	Вид/род чувствительных бактерий	Литературный источник
<i>Pavlova</i> sp. (Butcher, 1952)	Ненасыщенные жирные кислоты, длинноцепочечные алифатические спирты, стигмастерин	—	Ацетон, метанол, хлороформ	<i>V. parahaemolyticus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i>	George et al., 2020
<i>Pavlova lutheri</i> (Droop, Green, 1975)	ЭПС	—	Этанол, метанол, хлороформ, бутанол, петролейный эфир	<i>B. subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>V. cholerae</i>	Srinivasakumar, Rajashekhar, 2009; Bashir et al., 2018
<i>Rhacocystis pouchetii</i> (Hariot, Lagerheim, 1896)	Акриловая кислота	—	4-метоксифенол	<i>E. coli</i> , <i>Aerobacter aerogenes</i>	Sieburth et al., 1961
Rhodophyta					
<i>Porphyridium</i> sp. (Nägeli, 1849)	Сульфатированные полисахариды + хитозан + цинк	Физический барьер для проникновения бактерий	Метанол	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>	Liberman et al., 2021
<i>Porphyridium cruentum</i> (Nägeli, 1849)	ЭПС, фикоэритрины, пальмитиновая кислота, фенолы	Предотвращает адгезию, не позволяя бактериям формировать биопленку; ингибирование ферментов, подавление синтеза нуклеиновых кислот и белков	Этанол, дихлорметан, метанол/хлороформ	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Najdenski et al., 2013; Raposo et al., 2014
<i>Porphyridium purpureum</i> (Drew, Ross, 1965)	ЭПС	—	Метанол, гексан	<i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Raposo et al., 2013a
<i>Porphyridium sordidum</i> (Geitler, 1932)	ЭПС	—	Этанол	<i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. fluorescens</i>	Raposo et al., 2013b
<i>Rhodella reticulata</i> (Deason, Butler, Rhyne, 1983)	ЭПС	—	Метанол/хлороформ	<i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. pyogenes</i>	Najdenski et al., 2013
Cyanophyta					
<i>Blennothrix cantharidosma</i> (Anagnostidis, Komárek, 1988)	Тумоновая кислота	Ингибирует чувствительность к рума	Дихлорметан/метанол	<i>V. harveyi</i>	Clark et al., 2008
<i>Calcothrix</i> sp. (Desvaux, 1830)	—	—	Хлороформ/вода	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Sundaramanickam et al., 2015
<i>Fischerella</i> sp. (Gomont, 1895)	Изонитрилы Н и I	—	Метанол/вода	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	Raveh, Carmeli, 2007

Таблица 1. Продолжение

Вид/род водоросли	Действующее вещество	Механизм действия	Растворитель/метод экстракции	Вид/род чувствительных бактерий	Литературный источник
<i>Lungbya</i> sp. (Gomont, 1892)	—	—	Этанол, метанол	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	Sundaramanickam et al., 2015
<i>Lungbya majuscula</i> (Gomont, 1892)	Лингибиновая кислота, пептипептолиды А и В, лагунаמיד С, таниколид	—	Этанол, метанол	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Sethubathi, Prabu, 2010
<i>Lungbya</i> , <i>Phormidium</i> , <i>Plectonema</i> sp. (Gomont, 1892)	—	—	Метанол	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Pramanik et al., 2011
<i>Nostoc</i> sp. (Bornet, Flahault, 1886)	—	—	Хлороформ/вода	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	Sundaramanickam et al., 2015
<i>Neolungbya</i> sp. (Caires, Sant'Anna Nunes, 2017)	—	Ингибирование микробной биопленки	Метанол, этанол, уксусная кислота	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella choleraesuis</i>	Caires et al., 2018
<i>Neolungbya arenicola</i> (Caires, Sant'Anna Nunes, 2017)	—	—	Этанол	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Caires et al., 2018
<i>Oscillatoria</i> sp. (Gomont, 1892)	Набор ЖК	—	Этанол, неочищенный экстракт, метанол	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Salmonella</i> sp.	Sethubathi, Prabu, 2010; Pramanik et al., 2011; Rajendran et al., 2014
<i>Oscillatoria subuliformis</i> (Kützting, Gomont, 1892)	Пальмитиновая и олеиновая кислоты	—	Метанол	<i>P. aeruginosa</i>	LewisOscar et al., 2018
<i>Phormidium</i> sp. (Gomont, 1892)	—	—	Хлороформ/вода	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>	Sundaramanickam et al., 2015
<i>Phormidium versicolor</i> (Wartmann, 1865)	Полисахариды	Разрушение клеточной стенки	Хлороформ/бутиловый спирт (4 : 1)	<i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella enterica</i>	Belhaj et al., 2017
<i>Synechococcus</i> sp. (Nägeli, 1849)	—	—	Гексан, дихлорметан, метанол, вода	<i>Clavibacter michiganensis</i> , <i>Cellulomonas uda</i>	Martins et al., 2008
<i>Synechocystis</i> sp. (Sauvageau, 1892)	—	—	Гексан, дихлорметан, метанол, вода	<i>C. michiganensis</i> , <i>C. uda</i>	Martins et al., 2008

Примечание. Проверк обозначает, что действующее вещество или механизм действия не определяли.

cum sp. и *Tetraselmis striata* — метанол (McGee et al., 2020), а из *T. convolutae* и *Nannochloropsis oculata* — этилацетат (Hussein et al., 2020). Экстракты *N. oculata* и *T. suecica*, приготовленные с помощью комбинации растворителей метанол/гексан в соотношении 1.5 : 1.0, были активны в отношении *B. subtilis*, *K. pneumoniae* и *Streptococcus uberis*. Ингибирование роста *K. pneumoniae* отмечено при воздействии вытяжки, полученной при экстракции *Chlorella* sp. смесью метанол/гексан в соотношении 1.5 : 1.0 (Hussein et al., 2020).

Выделенные двумя методами экстракты диатомовых водорослей *Skeletonema costatum* и *Chaetoceros pseudocurvisetus* по-разному действовали против *Mycobacterium tuberculosis* и *M. bovis*. В первом методе использовали смолу Amberlite XAD16N (Sigma-Aldrich); второй метод основан на экстракции ацетоном и хлороформом. Противотуберкулезный эффект полученных экстрактов выявлен при применении обоих методов. Однако смола Amberlite показала лучший результат, обеспечив наибольший выход ответственных за противомикробные свойства *S. costatum* и *C. pseudocurvisetus* гидрофобных соединений — гидроксифеорбида А, феорбида А и гексадекатетраеноата (Lauritano et al., 2018).

Ацетоновые экстракты гаптофитовой водоросли *Pavlova* sp. подавляли рост некоторых микроорганизмов, при этом зона ингибирования вокруг бумажных дисков, пропитанных экстрактом, составила для *V. parahaemolyticus* 11 см, а для *P. aeruginosa* — 15 см. Вытяжки из *Pavlova* sp., полученные с помощью комбинации растворителей метанол/хлороформ, сработали против *V. parahaemolyticus* и *P. aeruginosa*; зона ингибирования составила 10 см (George et al., 2020).

Препараты, созданные на основе микроводорослей

Среди одноклеточных водорослей антибиотическая активность впервые была выявлена у пресноводной водоросли *Chlorella vulgaris* (см.: Pratt et al., 1944). Вещество, ингибирующее рост бактерий, назвали хлореллином. В настоящее время хлореллин применяется для лечения дисбактериозов кишечника и обогащения продуктов питания (Nishimoto et al., 2021). Он подавляет развитие стафилококков, стрептококков, кишечной палочки и возбудителей брюшного тифа; эффективность этого вещества приравнивают к таковой антибиотиков ампициллина и оксациллина. Показано, что от физиологического состояния водорослей зависят противомикробные свойства хлореллина; они возрастают со 2-го по 16-й день выращивания культуры водорослей, а затем ослабевают (Сальникова, 1977).

Изолированный из *Lyngbya majuscula* малинголид — это первый антибиотик, который ингиби-

рует рост *S. pyogenes*, *S. aureus* и *B. subtilis*. Известно, что малинголид нарушает кворум-зондирование (QS) синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* (см.: Dobretsov et al., 2010). Большинство выделенных из цианобактерий рода *Nostoc* поликетидных антибиотиков, включая карбамидоциклофаны, демонстрировали минимальную ингибирующую концентрацию в наномолярном диапазоне против MRSA. Алкалоид калотриксин А, продуцируемый цианобактериями рода *Calothrix*, ингибировал бактериальную РНК-полимеразу у стафилококков. Выделенный из *Cylindrospermum stagnale* цилиндрифидин проявлял умеренную активность против MRSA и *Streptococcus pneumoniae* (см.: Preisitsch et al., 2016).

На основе сульфатированных полисахаридов, полученных из красной водоросли *Porphyridium* sp., разработан гидрогель, действующий как физический барьер для проникновения бактерий. Полисахариды *Porphyridium* sp. — это жесткие и стабильные соединения, которые обладают ингибирующей активностью против *B. subtilis*. Гидрогели на основе *Porphyridium* sp. в сочетании с хитозаном применяются для заживления ран. Добавление цинка в комплекс гидрогеля и хитозана повышает его антимикробные свойства (Liberman et al., 2016, 2021).

Разработан новый метод биосинтеза наночастиц золота с помощью микроводоросли *Nitzschia* sp. Белки и полисахариды этой диатомеи участвовали в восстановлении и стабилизации наночастиц золота, сохраняя при этом жизнеспособность клеток. Восстановленные таким образом наночастицы золота затем связывались с пенициллином и стрептомицином. Эта комбинация приводила к усиленному (по сравнению с действием антибиотиков пенициллинового ряда) ингибированию *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Наночастицы золота, полученные с помощью *Nitzschia* sp., увеличивали способность молекул антибиотика проникать в бактериальную клетку (Borase et al., 2017).

Поликристаллические наночастицы серебра, биосинтезированные диатомовой водорослью *Amphora* sp., проявляли активность в отношении *E. coli*, *Streptococcus mutans* и *Bacillus stearothermophilus*. В отсутствие AgNO₃ противомикробный потенциал культуры микроводорослей не обнаружен. Благодаря выраженной бактерицидной активности биосинтезированные диатомеей *Amphora* sp. наночастицы серебра могут действовать как мощный противомикробный агент (Jena et al., 2015).

Перспективы исследований антимикробной активности морских микроводорослей

С каждым годом увеличивается количество работ, посвященных изучению антимикробных свойств микроводорослей в лабораторных условиях и поиску новых потенциальных источников биологически активных веществ. Исследования метаболитов микроводорослей позволяют получить соединения с уникальными химической структурой и механизмом действия, поэтому усилия многих ученых направлены на разработку новых методов культивирования водорослей и очистку их метаболитов. Считают, что одним из наиболее эффективных способов стимуляции антимикробной активности микроводорослей является создание стрессовых условий при их выращивании.

На данный момент не существует единой аналитической платформы или методологии, при помощи которой можно анализировать смесь химических веществ одновременно. Метаболиты микроводорослей химически разнообразны, поэтому для достижения максимальной полноты анализа используют несколько химических методов их разделения. Многие исследователи не смогли выйти на этап клинических испытаний из-за невозможности идентифицировать вещество, связанное с бактерицидными свойствами альгокультур. На стадии разработки лекарственных препаратов огромной проблемой становятся предполагаемые побочные эффекты. Тесты на животных не могут гарантировать безопасность препаратов для человека, так как условия использования препаратов в опыте отличаются от условий их применения в клинической практике. Кроме того, ограничена длительность испытаний, иногда недоступна (или неполная) информация о редких и серьезных побочных реакциях, хронической токсичности, тестировании в специфических группах (например, при лечении детей, пожилых людей или беременных женщин) и о лекарственном взаимодействии.

Однако, несмотря на указанные сложности, исследования биологической активности микроскопических водорослей и продуктов их жизнедеятельности по-прежнему находятся в центре внимания; разработка новых методов поиска антибиотиков среди продуктов метаболизма микроводорослей приобретает все большую актуальность. Разработанные на основе одноклеточных водорослей и уже прошедшие клинические испытания антибактериальные препараты хлореллин и малинголид подтверждают перспективность микроводорослей как источника новых антибиотиков. Основными подходами, связанными с внедрением новых противомикробных препаратов на основе микроводорослей, являются их выделение из морской среды и введение в культуру, подбор условий культивирования, а также экстракция и химический анализ биологически активных соединений. Очевидно, что данные этапы

нуждаются в дальнейшем развитии и совершенствовании.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда, проект № 21-74-30004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кривошеева А.М., Бузолёва Л.С., Айздайчер Н.А.* Биологическое действие экзометаболитов морской микроводоросли *Phaeodactylum tricornutum* на размножение *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhimurium* // Международ. журн. эксперимент. образования. 2013. № 102. С. 283–287.
- Сальникова М.Я.* Хлорелла – новый вид корма. М.: Колос. 1977. 96 с.
- Adarme-Vega T.C.* Optimization of microalgal growth conditions for production of eicosapentaenoic acid (EPA) // PhD Thesis. Brisbane, Australia: University of Queensland. 2014. P. 132–134.
- Alsenan F., Tupally K.R., Chua E.T. et al.* Evaluation of microalgae and cyanobacteria as potential sources of antimicrobial compounds // Saudi Pharm. J. 2020. V. 28. P. 1834–1841.
- Ambrico A., Trupo M., Magarelli R.* Effectiveness of *Dunaliella salina* extracts against *Bacillus subtilis* and bacterial plant pathogens // Pathogens. 2020. V. 9. Art. ID 613. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080613>
- Bai V.D.M., Krishnakumar S.* Evaluation of antimicrobial metabolites from marine microalgae *Tetraselmis suecica* using gas chromatography – mass spectrometry (GC – MS) analysis // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2013. V. 5. P. 17–23.
- Bashir K.M.I., Lee J.-H., Petermann M.J. et al.* Estimation of antibacterial properties of Chlorophyta, Rhodophyta and Haptophyta microalgae species // Microbiol. Biotechnol. Lett. 2018. V. 46. № 3. P. 225–233.
- Belhaj D., Frikha D., Athmouni K. et al.* Box-Behnken design for extraction optimization of crude polysaccharides from Tunisian *Phormidium versicolor* cyanobacteria (NCC 466): Partial characterization, *in vitro* antioxidant and antimicrobial activities // Int. J. Biol. Macromol. 2017. V. 105. P. 1501–1510.
- Bhattacharjya R., Marella T.K., Tiwari A. et al.* Bioprospecting of marine diatoms *Thalassiosira*, *Skeletonema* and *Chaetoceros* for lipids and other value-added products // Bioresour. Technol. 2020. V. 318. Art. ID 124073. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.124073>
- Borase H.P., Patil C.D., Suryawanshi R.K. et al.* Mechanistic approach for fabrication of gold nanoparticles by *Nitzs-*

- chia* diatom and their antibacterial activity // *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2017. V. 40. P. 1437–1446.
- Borowitzka M.A. Microalgae as sources of pharmaceuticals and other biologically active compounds // *J. Appl. Phycol.* 1995. V. 7. P. 3–15.
- Burleson C. Production of bioactive secondary metabolites by Florida harmful bloom dinoflagellates *Karenia brevis* and *Pyrodinium bahamense* // PhD Dissertation. Tampa, Fla.: Univ. of South Florida. 2012. V. 21. P. 45–49.
- Caires T.A., da Silva A.M.S., Vasconcelos V.M. et al. Biotechnological potential of *Neolyngbya* (Cyanobacteria), a new marine benthic filamentous genus from Brazil // *Algal Res.* 2018. V. 36. P. 1–9.
- Clark B.R., Engene N., Teasdale M.E. et al. Natural products chemistry and taxonomy of the marine cyanobacterium *Blennothrix cantharidosmum* // *J. Nat. Prod.* 2008. V. 71. P. 1530–1537.
- Depauw F.A., Rogato A., Ribera d'Alcala M., Falcatore A. Exploring the molecular basis of responses to light in marine diatoms // *J. Exp. Bot.* 2012. V. 63. P. 1575–1591.
- Desbois A.P., Mearns-Spragg A., Smith V.J. A fatty acid from the diatom *Phaeodactylum tricorutum* is antibacterial against diverse bacteria including multi-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // *Mar. Biotechnol.* 2009. V. 11. P. 45–52.
- De Vera C.R., Díaz Crespín G., Hernández Daranas A. et al. Marine microalgae: promising source for new bioactive compounds // *Mar. Drugs.* 2018. V. 16. № 9. P. Art. ID 317. <https://doi.org/10.3390/md16090317>
- Dobretsov S., Teplitski M., Alagely A. et al. Malnygolide from the cyanobacterium *Lyngbya majuscula* interferes with quorum sensing circuitry // *Environ. Microbiol. Rep.* 2010. V. 2. P. 739–744.
- Durmaz Y., Monteiro M., Bandarra N. et al. The effect of low temperature on fatty acid composition and tocopherols of the red microalga *Porphyridium cruentum* // *J. Appl. Phycol.* 2007. V. 19. P. 223–227.
- El-Kassas H. Ya., El-Sheekh M.M. Induction of the synthesis of bioactive compounds of the marine alga *Tetraselmis tetratele* (West) Butcher grown under salinity stress // *Egypt. J. Aquat. Res.* 2016. V. 42. № 4. P. 385–391.
- Falaise C., François C., Travers M.A. et al. Antimicrobial compounds from eukaryotic microalgae against human pathogens and diseases in aquaculture // *Mar Drugs.* 2016. V. 14. P. 159–164.
- Fehling J., Green D.H., Davidson K. et al. Domoic acid production by *Pseudo-nitzschia seriata* (Bacillariophyceae) in Scottish waters // *J. Phycol.* 2004. V. 40. P. 622–630.
- Findlay J.A., Patil A.D. Antibacterial constituents of the diatom *Navicula delognei* // *J. Nat. Prod.* 1984. V. 47. P. 815–818.
- Gacheva G.V., Gigova L.G. Biological activity of microalgae can be enhanced by manipulating the cultivation temperature and irradiance // *Cent. Eur. J. Biol.* 2014. V. 9. № 12. P. 1168–1181.
- Gastineau R., Hardivillier Ya., Leignel V. et al. Greening effect on oysters and biological activities of the blue pigments produced by the diatom *Haslea karadagensis* (Naviculaceae) // *Aquaculture.* 2012a. V. 24. P. 368–369.
- Gastineau R., Pouvreau J.-B., Hellio C. et al. Biological activities of purified marenin, the blue pigment responsible for the greening of oysters // *J. Agric. Food Chem.* 2012b. V. 60. P. 3599–3605.
- George S., Chellappan A., Antonykennady E. et al. Effect of algal antimicrobials on selected aquatic pathogens and characterization of bioactive compounds // *J. Appl. Pharm. Sci.* 2020. V. 10. № 9. P. 122–133.
- Guihéneuf F., Stengel D. Towards the biorefinery concept: Interaction of light, temperature and nitrogen for optimizing the co-production of high-value compounds in *Porphyridium purpureum* // *Algal Res.* 2015. V. 10. P. 152–163.
- Helen D.Y., Appavoo R.M., Parthipan B. Antibiotic activity of Cyanobacteria isolated from salt pans of Kanyakumari District (South India) against human pathogenic bacteria // *Int. J. Curr. Sci.* 2014. V. 11. P. 32–39.
- Hemalatha A., Mohammed Esa S.A.R., Suresh M. et al. Identification of *Odoniella aurita* by rbcL gene sequence – a high antibacterial potential centric marine diatom // *Mitochondrial DNA. Part A.* 2017. V. 28. P. 655–661.
- Herrero M., Ibáñez E., Cifuentes A. et al. *Dunaliella salina* microalga pressurized liquid extracts as potential antimicrobials // *J. Food Prot.* 2006. V. 69. P. 2471–2477.
- Huseby S., Degerlund M., Eriksen G. K. et al. Chemical diversity as a function of temperature in six northern diatom species // *Mar. Drugs.* 2013. V. 11. P. 4232–4245.
- Hussein H.A., Syamsimir D.F., Radzi S.A.M. et al. Phytochemical screening, metabolite profiling and enhanced antimicrobial activities of microalgal crude extracts in co-application with silver nanoparticle // *Bioresour. Bioprocess.* 2020. V. 7. Art. ID 39. <https://doi.org/10.1186/s40643-020-00322-w>
- Ingebrigtsen R.A., Hansen E., Andersen J.H., Eilertsen H.C. Light and temperature effects on bioactivity in diatoms // *J. Appl. Phycol.* 2016. V. 28. P. 939–950.
- Jahn W., Steinbiss J., Zetsche K. Light intensity adaptation of the phycobiliprotein content of the red alga *Porphyridium* // *Planta.* 1984. V. 161. P. 536–539.
- Jena J., Pradhan N., Dash B.P. et al. Pigment mediated biogenic synthesis of silver nanoparticles using diatom *Amphora* sp. and its antimicrobial activity // *J. Saudi Chem. Soc.* 2015. V. 19. P. 661–666.
- Kilic N.K., Erdem K., Donmez G. Bioactive compounds produced by *Dunaliella* species, antimicrobial effects and optimization of the efficiency // *Turk. J. Fish. Aquat. Sci.* 2018. V. 19. P. 923–933.
- Kokou F., Makridis P., Kentouri M., Divanach P. Antibacterial activity in microalgae cultures // *Aquat. Res.* 2012. V. 43. P. 1520–1527.
- Krishnakumar S., Bai V.D.M., Rajan A. Evaluation of bioactive metabolites from halophilic microalgae *Dunaliella salina* by GC – MS analysis // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. V. 5. № 4. P. 296–303.
- Kubota T., Iwai T., Sakai K. et al. Amphidinins C–F, amphidinolide Q analogues from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. // *Org. Lett.* 2014. V. 16. № 21. P. 5624–5627.
- Lazarus S., Bhimba V. Antibacterial activity of marine microalgae against multidrug resistant human pathogens // *Int. J. Appl. Bioeng.* 2008. V. 2. P. 32–34.
- Lauritano C., Andersen J.H., Hansen E. et al. Bioactivity screening of microalgae for antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, anti-diabetes, and antibacterial activities // *Front. Mar. Sci.* 2016. V. 3. P. 68/1–68/12.
- Lauritano C., Martín J., de la Cruz M. et al. First identification of marine diatoms with anti-tuberculosis activity // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. Art. ID 2284. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20611-x>

- Levy I., Gantt E. Light acclimation in *Porphyridium purpureum* (Rhodophyta): growth, photosynthesis and phycobilisomes // J. Phycol. 1988. V. 24. P. 452–458.
- LewisOscar F., Nithya C., Alharbi S.A. et al. Microfouling inhibition of human nosocomial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* using marine cyanobacteria // Microb. Pathog. 2018. V. 114. P. 107–115.
- Liberman G.N., Ochbaum G., Arad S., Bitton R. The sulfated polysaccharide from a marine red microalga as a platform for the incorporation of zinc ions // Carbohydr. Polym. 2016. V. 152. P. 658–664.
- Liberman G.N., Ochbaum G., Bitton R., Arad S. Antimicrobial hydrogels composed of chitosan and sulfated polysaccharides of red microalgae // Polymer. 2021. V. 215. Art. ID 123353. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.123353>
- Liqin S., Wang C., Lei S. Effects of light regime on extracellular polysaccharide production by *Porphyridium cruentum* cultured in flat plate photobioreactors // 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (ICBBE). 2008. P. 1488–1491.
- Maadane A., Merghoub N., El Mernissi N. et al. Antimicrobial activity of marine microalgae isolated from Moroccan coastlines // J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci. 2017. V. 6. P. 1257–1260.
- Maldonado M.T., Hughes M.P., Rue E.L., Wells M.L. The effect of Fe and Cu on growth and domoic acid production by *Pseudo-nitzschia multiseriata* and *Pseudo-nitzschia australis* // Limnol. Oceanogr. 2002. V. 47. P. 515–526.
- Martins R.F., Ramos M.F., Herfindal L. et al. Antimicrobial and cytotoxic assessment of marine cyanobacteria – *Synechocystis* and *Synechococcus* // Mar. Drugs. 2008. V. 6. P. 1–11.
- Mayer A.M., Rodríguez A.D., Tagliatalata-Scafati O., Fusetani N. Marine pharmacology in 2009–2011: marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action // Mar Drugs. 2011. V. 11. № 7. P. 2510–2573.
- McGee D.M., Archer L., Smyth T.J. et al. Bioprospecting and LED-based spectral enhancement of antimicrobial activity of microalgae isolated from the west of Ireland // Algal Res. 2020. V. 45. Art. ID 101704. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101704>
- Mendiola J.A., Torres C.F., Toré A. et al. Use of supercritical CO₂ to obtain extracts with antimicrobial activity from *Chaetoceros muelleri* microalga. A correlation with their lipidic content // Eur. Food Res. Technol. 2007. V. 224. P. 505–510.
- Mishra B., Saxena A., Tiwari A. Biosynthesis of silver nanoparticles from marine diatoms *Chaetoceros* sp., *Skeletonema* sp., *Thalassiosira* sp., and their antibacterial study // Biotechnol. Rep. 2020. V. 28. Art. ID e00571. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00571>
- Mohs R.C., Greig N.H. Drug discovery and development: Role of basic biological research // Alzheimers Dement. 2017. V. 3. P. 651–657.
- Molina-Cárdenas C.A., Sánchez-Saavedra M.d.P., Lizárraga-Partida M.L. Inhibition of pathogenic *Vibrio* by the microalgae *Isochrysis galbana* // J. Appl. Phycol. 2014. V. 26. № 6. P. 2347–2355.
- Montalvão S., Demirel Z., Devi P. et al. Large-scale bioprospecting of cyanobacteria, micro- and macroalgae from the Aegean Sea // New Biotechnol. 2016. V. 33. P. 399–406.
- Najdenski H.M., Gigova L.G., Iliev I.I. et al. Antibacterial and antifungal activities of selected microalgae and cyanobacteria // Int. J. Food Sci. Technol. 2013. V. 48. P. 1533–1540.
- Navarro F., Forján E., Vázquez M. et al. Antimicrobial activity of the acidophilic eukaryotic microalga *Coccomyxa onubensis* // Phycol. Res. 2017. V. 65. P. 38–43.
- Nishimoto Y., Nomaguchi T., Mori Y. et al. The nutritional efficacy of *Chlorella* supplementation depends on the individual gut environment: a randomised control study // Front. Nutr. 2021. V. 8. Art. ID 648073. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.648073>
- Noaman N.H., Fattah A., Khaleafa M., Zaky S.H. Factors affecting antimicrobial activity of *Synechococcus leopoliensis* // Microbiol. Res. 2004. V. 159. № 4. P. 395–402.
- Ördög V., Stirk W.A., Lenobel R. et al. Screening microalgae for some potentially useful agricultural and pharmaceutical secondary metabolites // J. Appl. Phycol. 2004. V. 16. P. 309–314.
- Osvik R.D., Ingebrigtsen R.A., Norrbin M.F. et al. Adding zooplankton to the OSMAC toolkit: effect of grazing stress on the metabolic profile and bioactivity of a diatom // Mar. Drugs. 2021. V. 19. Art. ID 87. <https://doi.org/10.3390/md19020087>
- Pal D., Khozin-Goldberg I., Cohen Z., Boussiba S. The effect of light, salinity, and nitrogen availability on lipid production by *Nannochloropsis* sp. // Applied Microbiology and Biotechnology. 2011. P. 1429–1441.
- Pane G., Cacciola G., Giacco E. et al. Assessment of the antimicrobial activity of algae extracts on bacteria responsible of external otitis // Mar. Drugs. 2015. V. 13. P. 6440–6452.
- Prakash S., Sasikala S.L., Aldous V. et al. Isolation and identification of MDR–*Mycobacterium tuberculosis* and screening of partially characterised antimycobacterial compounds from chosen marine microalgae // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2010. V. 3. P. 655–661.
- Pramanik A., Sundararaman M., Das S. et al. Isolation and characterization of cyanobacteria possessing antimicrobial activity from the Sundarbans, the world's largest tidal mangrove forest // J. Phycol. 2011. V. 47. P. 731–743.
- Pratt R., Daniels T.C., Eiler J.J. et al. Chlorellin, an antibacterial substance from *Chlorella* // Science. 1944. V. 99. № 2574. P. 351–352.
- Preisitsch M., Niedermeyer T.H.J., Heiden S.E. et al. Cylindrofridins A–C, linear cylindrocyclophane-related alkylresorcinols from the cyanobacterium *Cylindrospermum stagnale* // J. Nat. Prod. 2016. V. 79. P. 106–115.
- Qin J.G., D'Antignana T., Zhang W., Franco C. Discovery of antimicrobial activities of a marine diatom *Thalassiosira rotula* // Afr. J. Microbiol. Res. 2013. V. 7. № 50. P. 5687–5696.
- Quijano-Scheggia S., Barajas-Gonzalez M., Lim H.C. et al. The inhibitory effect of a non-yessotoxin-producing dinoflagellate, *Lingulodinium polyedrum* (Stein) Dodge, towards *Vibrio vulnificus* and *Staphylococcus aureus* // Rev. Biol. Trop. 2016. V. 64. № 2. P. 805–816.
- Rajendran N., Karpanai S.B., Sobana P.P. et al. Phytochemicals, antimicrobial and antioxidant screening from five different marine microalgae // J. Chem. Pharm. Sci. 2014. V. 2. P. 78–85.
- Raposo M.F.J., Morais R.M.S.C., Morais A.M.M.B. Bioactivity and applications of sulphated polysaccharides from marine microalgae // Mar. Drugs. 2013a. V. 11. P. 233–252.

- Raposo M.F.J., Morais R.M.S.C., Morais A.M.M.B. Health applications of bioactive compounds from marine microalgae // *Life Sci.* 2013b. V. 93. P. 479–486.
- Raposo M.F.J., Morais R.M.S., Morais A.M.M.B. Influence of sulphate on the composition and antibacterial and antiviral properties of the exopolysaccharide from *Porphyridium cruentum* // *Life Sci.* 2014. V. 101. № 1–2. P. 56–63.
- Raveh A., Carmeli S. Antimicrobial ambiguines from the cyanobacterium *Fischerella* sp. collected in Israel // *J. Nat. Prod.* 2007. V. 70. P. 196–201.
- Risjani Y., Mutmainnah N., Manurung P. et al. Exopolysaccharide from *Porphyridium cruentum* (*purpureum*) is not toxic and stimulates immune response against vibriosis: the assessment using zebrafish and white shrimp *Litopenaeus vannamei* // *Mar. Drugs.* 2021. V. 19. P. 133. <https://doi.org/10.3390/md19030133>
- Sánchez-Saavedra M.d.P., Licea-Navarro A., Bernáldez-Sarabia J. Evaluation of the antibacterial activity of different species of phytoplankton // *Rev. Biol. Mar. Oceanogr.* 2010. V. 45. P. 531–536.
- Sang M., Wang M., Liu J. et al. Effects of temperature, salinity, light intensity, and pH on the eicosapentaenoic acid production of *Pinguicoccus pyrenoidosus* // *J. Ocean Univ. China.* 2012. V. 11. P. 181–186.
- Sethubathi G.V.B., Prabu V.A. Antibacterial activity of cyanobacterial species from Adirampattinam coast, south-east coast of Palk Bay // *Current Res. J. Biol. Sci.* 2010. V. 2. №. 1. P. 24–26.
- Shalini A., Ali M.S., Anuradha V. et al. GCMS analysis and in vitro antibacterial and anti-inflammatory study on methanolic extract of *Thalassiosira weissflogii* // *Bio-catal. Agric. Biotechnol.* 2019. V. 19. P. 101–148.
- Sieburth J.M. Antibiotic properties of acrylic acid, a factor in the gastrointestinal antibiosis of polar marine animals // *J. Bacteriol.* 1961. V. 82. P. 72–79.
- Srinivasakumar K.P., Rajashekhar M. In vitro studies on bactericidal activity and sensitivity pattern of isolated marine microalgae against selective human bacterial pathogens // *Indian J. Sci. Technol.* 2009. V. 2. № 8. P. 16–23.
- Sundaramanickam A., Palanivel S., Shekharal S. et al. In vitro evaluation of antimicrobial activity of some selected cyanobacterial extracts against human pathogens // *Int. J. Adv. Pharm., Biol. Chem.* 2015. V. 4. P. 36–43.
- Sushanth V.R., Rajashekhar M. Antioxidant and antimicrobial activities in the four species of marine microalgae isolated from Arabian Sea of Karnataka Coast // *Indian J. Geo-Mar. Sci.* 2015. V. 44. P. 69–75.
- Takagi M., Karseno, Yoshida T. Effect of salt concentration on intracellular accumulation of lipids and triacylglyceride in marine microalgae *Dunaliella cells* // *J. Biosci. Bioeng.* 2006. V. 101. № 3. P. 223–226.
- Velea S., Ilie L., Filipescu L. Optimization of *Porphyridium purpureum* culture growth using two variables experimental design: light and sodium bicarbonate // *U. P. B. Sci. Bull. Ser. B.* 2011. V. 73. P. 81–94.
- Venkatesan R., Karthikayen R., Periyannayagi R. et al. Antibacterial activity of the marine diatom, *Rhizosolenia alata* (Brightwell, 1858) against human pathogens // *Res. J. Microbiol.* 2007. V. 2. P. 98–100.
- Viso A.C., Pesando D., Baby C. Antibacterial and antifungal properties of some marine diatoms in culture // *Bot. Mar.* 1987. V. 30. P. 41–45.
- Walter C.S., Mahesh R. Antibacterial and antifungal activities of some marine diatoms in culture // *Indian J. Mar. Sci.* 2000. V. 29. P. 238–242.
- Wencheng L., Cho K., Yamasaki Y. et al. Photo-induced antibacterial activity of a porphyrin derivative isolated from the harmful dinoflagellate *Heterocapsa circularisquama* // *Aquat. Toxicol.* 2018. V. 201. P. 119–128.
- Xu J., Zhang T., Yao J. et al. Recent advances in chemistry and bioactivity of marine cyanobacteria *Moorea* species // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. V. 201. Art. ID 112473. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112473>
- You T., Barnett S. Effect of light quality on production of extracellular polysaccharides and growth rate of *Porphyridium cruentum* // *Biochem. Engineer. J.* 2004. V. 19. P. 251–258.
- Zea-Obando C., Tunin-Ley A., Turquet J. et al. Anti-bacterial adhesion activity of tropical microalgae extracts // *Molecules.* 2018. V. 23. № 9. Art. ID 2180. <https://doi.org/10.3390/molecules23092180>
- Zhu L., Zhang X., Ji L. et al. Changes of lipid content and fatty acid composition of *Schizochytrium limacinum* in response to different temperatures and salinities // *Process Biochem.* 2007. V. 42. P. 210–214.

Antimicrobial Activity of Marine Microalgae

A. V. Ognistaia^{a, b}, Zh. V. Markina^a, and T. Yu. Orlova^a

^aA.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok 690041, Russia

^bFar Eastern Federal University, Vladivostok 690091, Russia

Marine microalgae from the divisions Chlorophyta, Bacillariophyta, Dinoflagellata, Haptophyta, Rhodophyta, and also cyanobacteria (Cyanophyta) are increasingly used for designing novel antibacterial agents. The present review summarizes information on the antimicrobial activity of these organisms. Particular attention is paid to the abiotic factors (light, temperature, salinity, pH of the environment, and nutrients) that enhance their bactericidal properties. The mechanisms of action and the methods for extraction of bioactive substances are analyzed. The species that have a potential to inhibit bacterial growth are noted. A number of microalgae preparations that have undergone clinical trials, those already used to treat bacterial infections, and also the species that can serve a basis for designing novel antibiotics are discussed.

Keywords: microalgae, antimicrobial activity, bioactive compounds, extracts