

SIDEROPHORES AS A NEW ALTERNATIVE TO ANTIMICROBIAL AGENTS

T. Pidgerskaya, Yu. Karlash

National University of Food Technologies

Key words:

Siderophores
Iron
Fungi
Bacteria
Antimicrobial properties

Article history:

Received 03.07.2022
Received in revised form
19.07.2022
Accepted 12.08.2022

Corresponding author:

T. Pidgerskaya
E-mail:
ssmile21@ukr.net

ABSTRACT

The search for new antimicrobial agents to suppress drug-resistant forms of microorganisms is relevant nowadays. Siderophores (Greek: "iron carrier") are small iron binding organic molecules with low molecular mass and different chemical structure. They are synthesized by bacteria and fungi and are important for their normal functioning, possess high antimicrobial activity and can be used to inhibit drug-resistant microbial pathogens.

Siderophores can be used for control of pathogens of many diseases, because due to their close relationship with virulence, the strategy of iron-dependent pathogen control is a promising direction for future research and offers a wide range of possible therapeutic applications as an alternative to common types of antibiotics.

This review provides information on studies of the antimicrobial properties of new, as well as already known siderophores of microbial origin for the last ten years.

Microorganisms capable for synthesizing siderophores were isolated from various natural sources such as soil, plants, seas and oceans. Not all of them have antimicrobial properties, however, due to a number of studies, antimicrobial activity was proved for such bacterial siderophores as: albumycin (*Streptomyces griseus* SCAK3), pyoverdin (*Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*), schizokinen (*Bacillus megaterium*), ferritin (*Brevibacillus brevis* GZDF3). Also, among the fungi, strains capable for synthesizing antimicrobial siderophores such as ferrichrome (*Penicillium commune* JJHO), ferricocin (*Aspergillus fumigatus* AF293) were isolated.

СИДЕРОФОРИ ЯК НОВА АЛЬТЕРНАТИВА АНТИМІКРОБНИМ ЗАСОБАМ

Т.О. Підгурська, Ю. В. Карлаш

Національний університет харчових технологій

Нині актуальним є пошуки нових антимікробних засобів для боротьби з великою кількістю резистентних форм мікроорганізмів. Серед таких виділяється клас низькомолекулярних органічних молекул — сидерофори, які синтезуються бактеріями та грибами для захоплення заліза та інших мікроелементів, що є досить важливим елементом для нормальної життєдіяльності мікроорганізмів.

Сидерофори можуть бути використані у боротьбі зі збудниками багатьох захворювань, оскільки завдяки їх тісному взаємозв'язку з вірулентністю стратегія залізо залежної боротьби з патогенами є перспективним напрямом для майбутніх досліджень, що пропонує широкий спектр можливих терапевтичних застосувань як альтернативу поширеним типам антибіотиків.

Для досягнення високої концентрації під час синтезу сидерофорів потрібно враховувати низку факторів, таких як склад поживного середовища, наявність феруму, рН, температуру.

У пропонованому огляді наведено інформацію за останні десять років щодо досліджень антимікробних властивостей нових вже відомих сидерофорів мікробного походження, а також інформацію, що стосується оптимізації складу поживного середовища та підбору оптимальних показників культивування мікроорганізмів, здатних синтезувати сидерофори з антимікробними властивостями.

*Мікроорганізми, здатні синтезувати сидерофори, були виділені з таких природних джерел, як ґрунт, рослини, моря та океани. Не всі з них проявляють антимікробні властивості, однак було доведено антимікробну активність для таких бактеріальних сидерофорів, як альбоміцин (*Streptomyces griseus* SCAK3), піовердин (*Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*), шизокінен (*Bacillus megaterium*), феритин (*Brevibacillus brevis* GZDF3). Також серед грибів було виділено штами, що синтезують такі антимікробні сидерофори, як ферихром (*Penicillium commune* JJHO), феріхроцин (*Aspergillus fumigatus* AF293).*

Ключові слова: сидерофори, залізо, гриби, бактерії, антимікробні властивості.

Постановка проблеми. Антибіотикова резистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила антибіотикорезистентність однією з основних загроз людству. Причиною зростаючої хвилі антибіотикорезистентності бактерій експерти називають безконтрольне застосування антибіотиків пацієнтами без призначення лікаря (самодіагностику й самолікування). Сьогодні зі 115 розроблених основних антибіотиків 68 уже практично не діють (Мінухіна, & Звягінцева, 2014).

Вирішенням цієї проблеми є інтенсифікація розробки і впровадження нових антимікробних препаратів шляхом використання сидерофорів.

Мета статті: визначення поняття сидерофорів, їх роль у життєдіяльності мікроорганізмів, а також аналіз сучасної літератури щодо антимікробної активності сидерофорів, які синтезуються бактеріями (Chakraborty, Francis, & Chakraborty, 2021) новими штамми грибів (Olshvang, Szebesczyk, Kozłowski, & Nadar, 2015; Szigeti, Szaniszló, Fazekas, & Gyemant, 2014; Ouchi, Watanabe, Nonaka, & Muramatsu, 2020) і дріжджів (Wang, Chi, Li, & Wang, 2009); визначення впливу складу поживного середовища та умов культивування на синтез сидерофорів; пошук мікроорганізмів, які на оптимізованих поживних середовищах під час культивування продукують сидерофори з найбільшою кінцевою концентрацією.

Матеріали і методи. Предметом дослідження є роль заліза у біосинтетичних процесах мікроорганізмів і роль залізо специфічних хелаторів-сидерофорів, які синтезуються різними видами мікроорганізмів, на їхню антимікробну активність.

Викладення основних результатів дослідження. *Роль сидерофорів для мікроорганізмів.* Залізо є одним з найбільш важливих мікроелементів, необхідних для розвитку всіх організмів. Це важливий кофактор, який у мікромолярних концентраціях забезпечує ріст мікроорганізмів та їх основних видів метаболічної діяльності й біосинтетичних процесів. Специфічне надходження елементарного заліза в клітину є критичним для виживання мікробів, оскільки залізо міститься в цитохромах, фередоксинах та інших залізо-сіркопротеїдах. Воно необхідне для відновлення кисню та синтезу АТФ, відновлення ДНК-прекурсорів (Пирог, 2010).

У звичайних умовах іони заліза в навколишньому середовищі мають низьку концентрацію біодоступності. Залізо, незважаючи на те, що є четвертим за поширеністю елементом у природі, не є легкодоступним для мікроорганізмів у розчинній залістій формі Fe^{3+} . Це пов'язано з поганою розчинністю гідроксиду феруму ($K_{sp} = 10^{-38}$), що зменшує кількість вільного заліза за рН 7, якого не вистачає для оптимального росту мікроорганізмів (Swayambhu, & Bruno, 2021).

Як наслідок, бактерії і гриби виробили різноманітні стратегії імпорту й утилізації заліза в умовах його дефіциту. Вони синтезують залізо-специфічні хелатори — сидерофори.

Сьогодні встановлено, що сидерофори — це специфічний клас низькомолекулярних органічних молекул, які здатні зв'язуватись із залізом і утворювати розчинні Fe^{3+} комплекси. Вони ефективно зв'язують Fe^{3+} і транспортують його до клітин мікроорганізмів, де залізо зв'язується з рецепторами і потрапляє всередину клітини. Там воно звільняється і може бути використане мікроорганізмом.

Основна функція сидерофора полягає в тому, щоб з'єднатися із залізом, зробити його розчинним і забезпечити поглинання його клітинами (Matar, Albarri, & Makky, 2020).

Раніше сидерофори були відомі як сидерохроми (носії кольору) або сидераміни (носії аміну), оскільки здатність до зв'язування заліза була ідентифікована не одразу (Swayambhu, & Bruno, 2021).

Сидерофори певною мірою впливають на стан мікроорганізмів. Наприклад, у грибкових клітинах вони необхідні для вірулентності, стійкості до окислювального стресу, безстатевого та статевого розмноження, зберігання заліза, захисту

проти токсичності, спричененої залізом і взаємодією гриба з господарем (Wang, Zhe, Liu, & Buzdar, 2009).

Наявність сидерофорів дає переваги у пристосованості тим видам мікроорганізмів, які їх використовують, покращуючи поглинання заліза і позбавляючи заліза конкурентів, які не можуть використовувати комплекс сидерофори-залізо (Eickhoff, & Bassler, 2020).

Мікроорганізми виробляють велику кількість сидерофорів:

- аеробактин, ентеробактин — *Escherichia coli*;
- десферіоксамін — *Streptomyces spp.*;
- десферитіоцин — *Streptomyces antibioticus*;
- мікобактин — *Mycobacterium tuberculosis*;
- піочелін — *Pseudomonas aeruginosa*;
- єрсиніябактин — *Yersinia pestis* (Albelda-Berenguera, & Monachona, 2019).

Загалом, усі вони поділяються на основі функціональних лігандів, які зв'язуються з важкими металами (Swayambhu, & Bruno, 2021). Основні групи сидерофорів включають:

- катехолатний тип (ентеробактин, бацилбактин, петробактин);
- гідроксаматний тип (дефероксамін, екзохелін);
- карбоксилатний тип (стафілоферин А, ахробактин);
- змішаний тип (аеробактин, єрнініябактин, піовердин, піочелін) (Albelda-Berenguera, & Monachona, 2019; Golonka, Yeoh, & Vijay-Kumar, 2019).

Сидерофори катехолатного типу мають найвищу спорідненість із тривалентним залізом завдяки утворенню п'ятичленних хелатних кілець. До їх складу входить катехолатна частина (рис. А).

Сидерофори гідроксаматного типу — це майже всі грибні сидерофори. Вони також утворюють п'ятичленні хелатні кільця, але з меншою спорідненістю до заліза. Складаються з гідроксаматної частини (рис. В).

Сидерофори карбоксилатного типу мають карбоксилатну та гідроксильну донорні групи. При нейтральному рН карбоксилати, як правило, є менш ефективними сидерофорами в поглинанні заліза. Однак сидерофори карбоксилатного типу мають перевагу при більш кислому рН, де вони ефективніші, ніж катехолати та гідроксамати, які залишаються протонуваними, тому цей тип сидерофорів корисний для мікробів, що живуть у кислому середовищі (рис. С).

Змішаний тип сидерофорів містить у своєму складі обидва фрагменти цих частин (Albelda-Berenguera, & Monachona, 2019).

Варто зазначити, що деякі сидерофори являють собою комбінацію частинок, що зв'язують залізо, і відомі як сидерофори змішаного типу (D) (Albelda-Berenguera, & Monachona, 2019).

Сидерофори виробляють багато бактерій, в тому числі патогенних. Мікроорганізми, особливо ті, які живуть на організмах-господарях або всередині них, конкурують за обмежені ресурси заліза. Сидерофори, які вони продукують, виявляють антибактеріальні властивості, пригнічуючи таким чином ріст мікроорганізмів-конкурентів. Виграє той мікроорганізм, який продукує сидерофор з найвищою константою зв'язування заліза, тобто той, що має найвищу спорідненість із залізом. "Залізне голодування" є ключовим сигналом для вироблення сидерофорів (Ringel, & Brüser, 2018).

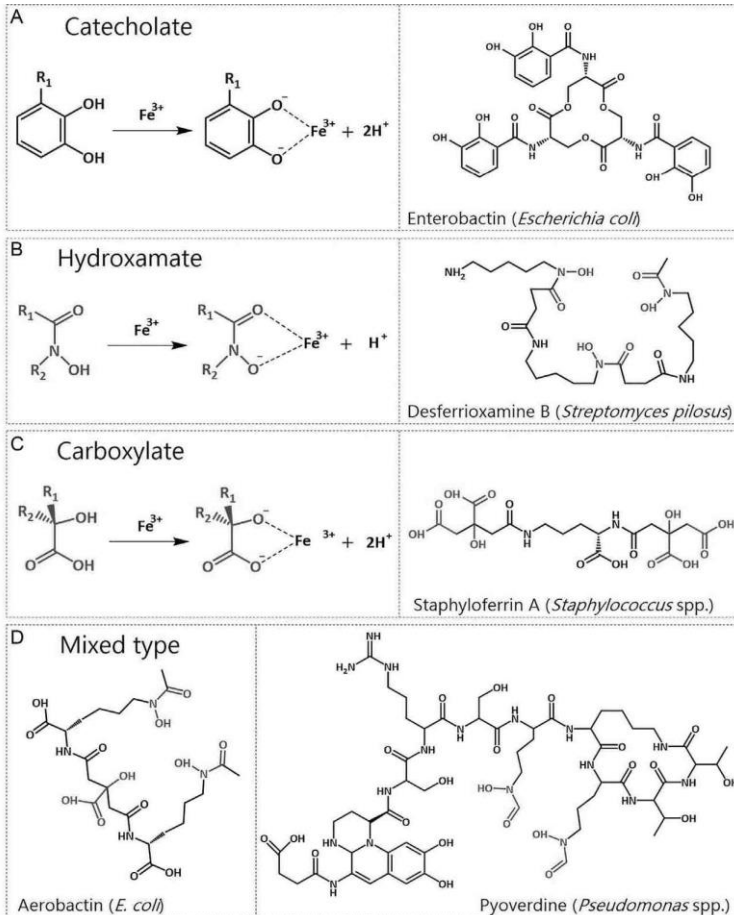


Рис. Найпоширеніші фрагменти, що зв'язують залізо, знайдені в мікробних сидерофорах: (А) катехолат, (В) гідроксамат і (С) карбоксилат

Антимікробні властивості сидерофорів. За останні кілька років усе більше привертають увагу сидерофори з антимікробними властивостями, які можуть бути використані в медицині як нові антимікробні засоби.

Наприклад, сидерофори, що синтезуються ціанобактеріями *Cylindrospermopsis raciborskii*, *Synechococcus elongatus*, *Microcystis aeruginosa*, демонструють протимікробну активність проти кількох патогенних бактерій (*Salmonella typhimurium* та *Bacillus subtilis*) (Silva-Stenico, Pamplona, Sturion, & Lorenzi, 2011). Хлоркатехелін, що синтезується *Streptomyces* sp., — це мікробний сидерофор, що також проявляє антимікробну активність (Kishimoto, Nishimura, & Hattori, 2014). Оксихелін проявляє антимікробні властивості проти *Streptomyces* sp. GW9/1258 (Sontag, Gerlitz, & Paululat, 2006) Як повідомляється у статті (Adler, Corbalan, & Seyedsayamdost, 2012), піочелін пригнічує ріст деяких представників роду *Xanthomonas* та *Staphylococcus aureus*. Також піочелін синтезований *Pseudomonas aeruginosa* пригнічує ріст *Trypanosoma cruzi* (Sass, Miller Conrad, Nguyen &

Stevens, 2020). Сидерофори, продуктовані *Pseudomonas fluorescens* ВВс6R8, інгібують зростання актиноміцету *Streptomyces ambofaciens* ATCC23877 (Saha та ін., 2016; Ye та ін., 2014).

Одним із сидерофорів, що вже використовується в медицині, є дефероксамін (сидерофор гідроксаматного типу), який синтезується культурою *Streptomyces pilosus*. Він відомий тим, що його використовують для лікування перевантаження крові залізом. Однак цей сидерофор також проявляє й антимікробні властивості, адже перешкоджає росту коагулазонегативних стафілококів, які є основними патогенами у пацієнтів (Абатуров, & Крючко, 2018). Також дефероксамін відіграє певну роль під час перебігу атеросклерозу — захворювання, що супроводжується запальним процесом, який викликають різноманітні збудники. Сидерофор пригнічує їх ріст, зменшуючи запальний процес і пошкодження тканин (Emri, Toth, & Nagy, 2013). У (Phelan, McQuaid, & Kenny, 2020) повідомляється про те, що дефероксамін впливає на збудників туберкульозу *Mycobacterium tuberculosis*. Зокрема, сидерофор бере участь у підтримці функції інфікованих імунних клітин, посилюючи гліколітичний метаболізм у макрофагах. Дефероксамін підтримує функцію вродженого імунітету, індукуючи виробництво білка IL1 β у макрофагах людини під час раннього зараження *M. Tuberculosis*. Відомо також, що дефероксамін підвищує протиракову активність трихостатину А (Ronan, Kadi, & McMahon, 2018).

У (Wang, Li, & Mu, 2019) є підтвердження того, що й сам дефероксамін проявляє протипухлинну активність, оскільки залізо сприяє зростанню та розмноженню злякисних клітин, тому хелатори заліза можуть пригнічувати ріст пухлинних клітин, виснажуючи внутрішньоклітинний вміст заліза.

Дефероксамін має також певний інгібуючий ефект проти *Porphyromonas gingivalis in vitro*, що є збудником парадонтиту людини. Також у присутності дефероксаміну підвищується згубна дія H₂O₂ на бактерії (Moon, Nett, & Kim, 2011).

VL-2397 — препарат, що знаходиться на стадії клінічної розробки, він схожий за своєю будовою на сидерофор ферихром і проявляє протигрибкові властивості (Nathan, 2017). У статтях (Akemi, Mikihiro, & Hiroaki, 2020; Takuya, Mikihiro, & Hiroaki, 2021; Akemi, Mikihiro, & Hiroaki, 2016) повідомляється про те, що ферихром володіє протипухлинною активністю.

Новим напрямком етіологічного лікування інфекційних захворювань, викликаних антибіотикорезистентними бактеріальними штамами, є застосування сидероміцинів.

Сидероміцини – це сидерофори (катехолати і гідроксамати), які кон'юговані з антибіотиками (Абатуров, & Крючко, 2018). Власне сидерофор являє собою ніби транспортну систему, яка легко проникає в клітину, доставляючи всередину захоплене залізо і переносячи таким чином протимікробну сполуку, яка до цього не могла проникнути в клітину. У такий спосіб за допомогою сидерофорів створюють так званий "троянський кінь". Цей метод дає змогу розробити нові препарати, здатні вражати бактерії та гриби, які були раніше стійкими до лікування. Нещодавно виявлені переваги цієї стратегії призвели до синтезу серії антибіотиків на основі сидерофорів (Gumienna-Kontecka, & Peggy, 2019; Górska, & Sloderbach, 2014). Одним із них є цефалоспориновий антибіотик цефідерокол

(Abdul-Mutakabbir, & Alosaimy, 2020; Bonomo, 2019).

Прикладами натуральних сидероміцинів є альбоміцини, фериміцини, даноміцини, сальміцини і мікроцини.

Перші сидероміцини, які були розроблені в 1960 р., — це фериміцини-сидерофори, що продукуються бактеріями *Streptomyces griseoflavus*. Фериміцини (A1, A2 і B) — це кон'югат феріоксаміна B і антибіотиків. Фериміцини проявляють виражену антибактеріальну активність тільки проти грамположитивних бактерій, зокрема проти бактерій *S. aureus*.

Мікроцини — це невеликі, рибосомально синтезовані антимікробні пептиди, які продукуються грамнегативними бактеріями і володіють вузьким спектром антимікробної дії (Gumienna-Kontecka, & Peggy, 2019). Мікроцини класу Pb, E492, H47 і M називаються сидерофорними мікроцинами, оскільки щільно з'єднані з катехолатним сидерофором. Ці мікроцини використовують рецептори сидерофорів для проникнення в конкуруючі бактеріальні клітини, проявляючи таким чином антимікробні властивості. Вони мають вузький спектр пригнічення, діючи на близькі види (пригнічує ріст 31 штаму *E. coli*). Ці сполуки пригнічують також ріст *Salmonella* і *Klebsiella*, які належать до родини *Enterobacteriaceae* (Paquette, & Reuter, 2020).

Даноміцини і сальміцини складаються з тригідроксаматного даноксаміна (сидерофор) і аміноглікозидного антибіотика. Ці сполуки інгібують синтез білка стафілококів і стрептококів. Сальміцини були виділені зі штаму бактерій *Streptomyces violaceus* і містять феріоксамін, кон'югований з амінодисахаридом. Припускають, що сальміцин пригнічує синтез протеїнів подібно до антибіотиків аміноглікозидної групи (Gumienna-Kontecka, & Peggy, 2019).

Альбоміцини інгібують ріст як грамположитивних, так і грамнегативних бактерій (Gumienna-Kontecka, & Peggy, 2019). Було виявлено, що *Enterobacteriaceae* чутливі до альбоміцину, за винятком видів, які не мають ферікогідроксаматної транспортної системи. Більше того, грамположитивні *S. aureus* і *Streptococcus pneumoniae* також високочутливі до дії альбоміцину (Albelda-Berenguera, & Monachona, 2019).

Сальміцин демонструє той самий спектр активності з грамположитивними бактеріями, що й альбоміцин, однак на відміну від нього сальміцин активний проти *S. agalactiae*. Сальміцин неактивний щодо більшості грамнегативних бактерій, виняток становлять *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii* та деякі штами *Yersinia enterocolitica*, які чутливі в концентрації до 10 нг/мл сальміцину, що пригнічує грамположитивні бактерії (Braun, Pramanik, & Gwinner, 2009).

Ще один сидерофор, який використовується на сьогодні вченими як "троянський кінь" для доставки лікарських засобів безпосередньо в патогенні бактеріальні клітини, це бацілобактин, що синтезує *Bacillus subtilis*. Бацілобактин спрямований переважно проти грамположитивних бактерій, проте він також охоплює грамнегативні бактерії, віруси, гриби (Матвеева, 2019; Chakraborty, Kizhakkalam, & Joy, 2022).

Застосування галійвмісних сидерофорів — це ще один підхід до терапії інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями. Було встановлено, що Ga-DFO (галій-десфероксамін) володіє великою терапевтичною активністю при лікуванні інфекцій, викликаних *Pseudomonas* (Gumienna-Kontecka, & Peggy,

2019; Mular, Shanzer, & Kozłowski, 2021).

Відомо, що *Pseudomonas* виробляють сидерофори, що захоплюють галій так само активно, як і залізо. Було проведено ряд дослідів, при яких у поживне середовище додавали галій, при цьому сидерофори, які його захоплюють і несуть, повертаються в колонії мікроорганізмів. За наявності галію досліджувані колонії гинуть за рахунок того, що сидерофори, зв'язані галієм, не можуть захоплювати залізо, яке життєво необхідне клітинам. При потраплянні галію в клітини мікроорганізми гинуть, оскільки це важкий метал, що є токсичним у великих кількостях. Можна припустити, що сидерофори псевдомонад можна ефективно використовувати в медицині для розробки антимікробних препаратів (Шкут, & Карпов, 2017).

Також комплекс дефероксаміну і кадмію (Cd-DFO) призводить до пригнічення таких мікроорганізмів, як *E. coli*, *P. aeruginosa* і *C. albicans* (Mattos, & Constantino, 2013).

Оскільки залізо має вирішальне значення для життєздатності мікробів, то його зв'язування, тобто недоступність для патогенів, є одним із засобів, що може бути використаний у медицині для розробки нових антимікробних засобів (Nathan, 2017). На основі сидерофорів створюються синтетичні комплексні сполуки, зокрема кон'югати сидерофорів з антибіотиками. За рахунок того, що сидерофори легко потрапляють всередину клітини, оминаючи цитоплазматичну мембрану, кон'югати сидерофорів так само легко доставляють антибіотик у клітину, в результаті чого вона гине (Negash, & Norris, 2019).

Також сидерофори можуть бути використані не лише як транспортувальники заліза, а й інших металів у токсичних для клітин концентраціях (Mattos & Constantino, 2013).

Сидерофори бактерій. Бактерія *Bacillus velezensis* MBTDLP1 MTCC 13048, яка була виділена з макроводорості південно-східного прибережного регіону Індії, продукує сидерофори, здатні пригнічувати ріст *Staphylococcus aureus* (зона затримки інгібування близько 35 мм) (Chakraborty, Francis, & Chakraborty, 2021).

Бактерії роду *Pseudomonas* продукують сидерофори піовердини, які виявляють виражені антибактеріальні властивості проти збудників різноманітних хвороб рослин, що можуть бути розглянуті для застосування в медицині. Було проведено ряд досліджень і зроблено висновок про те, що піовердин не володіє вираженими цитотоксичними властивостями щодо клітин людини. У табл. 1 наведено певні види мікроорганізмів, які чутливі до піовердину (Murugappan, Aravinth, Rajaroobia, Karthikeyan, & Alamelu, 2012).

Таблиця 1. Вплив піовердину на патогенні види мікроорганізмів

Назва мікроорганізму, ріст якого пригнічує піовердин	Зона затримки росту, мм	
	Безклітинний супернатант	Очищений сидерофор
<i>I</i>	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i> NCIM 2079	9	12
<i>Aeromonas hydrophila</i> MTCC 646	13	16
<i>Vibrio parahemolyticus</i> MTCC 451	11	15
<i>Vibrio harveyi</i> MTCC 3438	10	14
<i>Asperillus niger</i> NCIM 586	15	11

1	2	3
<i>Microsporium gypseum</i> MTCC 2830	13	12
<i>Aspergillus flavus</i> MTCC 7133	18	14
<i>Penicillium oxalicum</i> MTCC 4931	13	9
<i>Fusarium oxysporum</i> MTCC 4894	14	10

Як можна побачити з табл. 1, піовердин проявляє антимікробні властивості до значної кількості мікроорганізмів, серед яких наявні як гриби, так і бактерії. Особливо слід відмітити, що піовердин пригнічує *Staphylococcus aureus*, *Asperillus niger*, *Microsporium gypseum*, *Aspergillus flavus*, які є збудниками хвороб людини, тому можна зробити висновок стосовно потенціалу цього сидерофора при розробці нових медичних препаратів для боротьби з патогенами (Murugaran, Aravinth, Rajaroobia, Karthikeyan, & Alamelu, 2012).

Загалом представники роду *Pseudomonas* синтезують широкий спектр антибіотичних речовин, серед яких сидерофори займають особливе місце. За рахунок того, що сидерофори псевдомонад швидше зв'язують залізо, воно стає недоступним для інших мікроорганізмів, які продукують сидерофори. Так псевдомонади виграють у конкурентній боротьбі за цей життєво необхідний елемент і таким чином пригнічують ріст інших мікроорганізмів (Івах, & Русакова, 2013).

Надмолекулярний комплекс рамноліпідів-альгінату-піовердину JRV-L-2, що синтезує *Pseudomonas aeruginosa* JRV-L, можна використовувати як противірусний засіб для лікування хвороб, спричинених фітопатогенами рослин, бактеріями, грибами та вірусами (Шульга, Джогель, Карпанко, Пристай, & Вільданова, 2017).

Сидерофор шизокенін має потенціал як діагностичний агент для візуалізації грампозитивних організмів у клінічній діагностиці (Chuljerm, Deedom, & Fuchagoen, 2020).

Бактерія *Brevibacillus brevis* GZDF3 синтезує сидерофор феритин, що проявляє антимікробну активність проти *Candida albicans*, яка здатна спричинити опортуністичні інфекції людини. Зони інгібування росту *C. albicans* після обробки культуральною рідиною становлять 41 ± 3 мм та 45 ± 3 мм з вихідним та оптимізованим середовищем відповідно (Sheng, Jia, Zhang, & Zeng, 2020).

Сидерофори грибів і дріжджів. Вчені, які займалися розробкою аналогів ферихрому (*Penicillium commune* JJHO), встановили, що вони пригнічують *E.coli* та *P. putida* і проявляють активність широкого спектра (так само, як ферихром у нативному стані) (Olshvang, Szebesczyk, Kozłowski, & Nadar, 2015).

Сидерофори патогенних грибів, такі як ферикроцин (*Aspergillus fumigatus*), викликають особливий інтерес у протигрибковій терапії (Szigeti, Szaniszló, Fazekas, & Gyemant, 2014).

Було встановлено, що гриб *Clonostachys compactiuscula* FKR-0021 синтезує сидерофори копрогени, які впливають на збудників малярії *Plasmodium falciparum* FCR3 та K1 *in vitro* (Ouchi, Watanabe, Nonaka, & Muramatsu, 2020). Вони можуть бути використані для розробки нових протималярійних засобів. Вплив копрогенів на збудників малярії показано в табл. 2.

Дріжджі *Aureobasidium pullulans* HN6.2 здатні виробляти сидерофор, що проявляє антимікробну активність проти *B. subtilis*, *Vibrio anguillarum* та *Vibrio para-*

haemolyticus (Wang, Chi, Chi, Li, & Wang, 2009). Відомо, що *V. Parahaemolyticus* викликає шлунково-кишкові захворювання людини, а *V. anguillarum* є збудником хвороб риби.

Таблиця 2. Вплив копрогенів на штами *Plasmodium falciparum*

Тип сидерофору	Концентрація напівмаксимального інгібування IC ₅₀ , мкМ	
	Штам <i>Plasmodium falciparum</i> K1	Штам <i>Plasmodium falciparum</i> FCR3
Копроген А	9,9	5,5
Копроген В	5,4	3,5
Копроген С	5,2	3,0
N ¹⁴ -пальмітоїл-копроген	2,6	1,7

Однак, як повідомляється в (Sinatra, & Colby, 2018), були також зареєстровані випадки смертності людей після ураження *V. anguillarum*. У табл. 3 представлені основні типи сидерофорів, що володіють антимікробними властивостями.

Таблиця 3. Антимікробні властивості сидерофорів

Назва сидерофору	Продуценти	Антимікробні властивості	Література
1	2	3	4
Альбоміцин	<i>Streptomyces griseus</i> SCAK3	Пригнічує ріст грам позитивних (<i>Staphylococcus aureus</i> і <i>Streptococcus pneumoniae</i>) і деяких грамнегативних бактерій <i>Enterobacteriaceae</i>	Albelda-Berenguera & Monachona, 2019
—	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i> , <i>Synechococcus elongatus</i> , <i>Microcystis aeruginosa</i>	Ефективні проти <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>Bacillus subtilis</i>	Silva-Stenico, Pamplona & Sturion Lorenzi, 2011
Піочелін	Представники роду <i>Pseudomonas</i>	Пригнічує ріст представників роду <i>Xanthomonas</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> , також знижує активність <i>Trypanosoma cruzi</i>	Абатуров & Крючко, 2018
Піовердин	Представники роду <i>Pseudomonas</i> (різні штами <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. fluorescens</i> , <i>P. putida</i>)	Піовердин володіє вираженими протимікробними властивостями проти: <i>Staphylococcus aureus</i> NCIM 2079, <i>Aeromonas hydrophila</i> MTCC 646, <i>Vibrio parahaemolyticus</i> MTCC 451, <i>Vibrio harveyi</i> MTCC 3438, <i>Asperillus niger</i> NCIM 586, <i>Microsporium gypseum</i> MTCC 2830, <i>Aspergillus flavus</i> MTCC 7133, <i>Penicillium oxalicum</i> MTCC 4931, <i>Fusarium oxysporum</i> MTCC 4894. Комплекс рамноліпідів альгіна-ту-піовердину JRV-L-2 застосовують як противірусний засіб	Абатуров & Крючко, 2018 Moon, Herr & Kim, 2011

1	2	3	4
Шизокинен	<i>Bacillus megaterium</i>	Має потенціал як діагностичний агент, зокрема для візуалізації грам позитивних організмів у клінічній діагностиці	Olshvang, Szebesczyk, Kozłowski & Hadar, 2015
Феритин	<i>Brevibacillus brevis</i> GZDF3	Пригнічує ріст <i>Candida albicans</i> , що здатна спричиняти опортуністичні інфекції людини	(Moon, Herr & Kim, 2011)
Ферихром	<i>Penicillium commune</i> JJHO	Виявляє активність проти <i>E. coli</i> та <i>P. putida</i> . Проявляє протигрибкові властивості Володіє протипухлинною активністю	Olshvang, Szebesczyk, Kozłowski & Hadar, 2015; Abdul-Mutakabbir & Alosaimy, 2020; Bonomo, 2019; Paquette & Reuter, 2020; Braun, Pramanik & Gwinner, 2009
Ферикроцин	<i>Aspergillus fumigatus</i> AF293	Активний проти стафілококів та в протигрибковій терапії	(Szigeti, Szaniszló, Fazekas & Gyemant, 2014)
Копроген	<i>Clonostachys compactiuscula</i> FKR-0021 <i>Penicillium nalgiovense</i> NCAIM F-001333 <i>Penicillium nalgiovense</i> S1	Пригнічує життєдіяльність збудників малярії <i>Plasmodium falciparum</i> FCR3 та K1 <i>in vitro</i> . Можуть бути використані для розробки протималярійних засобів	Ouchi, Watanaabe, Nonaka K & Muramatsu, 2020
Сидерофор гідроксаматного типу	<i>Aureobasidium pullulans</i> HN6.2	Проявляє антимікробну активність проти <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Vibrio anguillarum</i> та <i>V. parahaemolyticus</i>	Wang, Chi, Chi, Li & Wang, 2009
Дефероксамін	<i>Streptomyces parvulus</i> CBS548.68 <i>Streptomyces pilosus</i> ATCC 19797	Пригнічує ріст коагулазо-негативних стафілококів. Зменшує запальний процес під час перебігу атеросклерозу, пригнічуючи ріст мікроорганізмів, що його викликають. Пригнічує збудників туберкульозу <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Проявляє протипухлинну та протиракову активність Пригнічує <i>Porphyromonas gingivalis in vitro</i> , що є збудником парадонтиту людини	Akemi, Mikihiro & Hiroaki, 2020 Takuya, Mikihiro & Hiroaki, 2021 Hiroaki, Mikihiro & Hiroki, 2016 Абатуров, Крючко, 2018; Górska & Sloderbach, 2014

1	2	3	4
Сальміцин	<i>Streptomyces violaceus</i>	Пригнічує ріст стафілококів та стрептококів. Активний проти <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Citrobacter freundii</i> та деяких штамів <i>Yersinia enterocolitica</i>	Матвеева, 2019 Negash & Norris, 2019
Мікроцини	<i>Escherichia coli</i>	Пригнічує ріст <i>Salmonella</i> і <i>Klebsiella</i> , які належать до родини <i>Enterobacteriaceae</i>	Nathan, 2017
Бацилбактин	<i>Bacillus subtilis</i>	Пригнічує ріст грамнегативних бактерій	Murugappan, Aravinth, Rajarobbia, Karthikeyan & Alamelu, 2012

Біотехнологічні особливості отримання сидерофорів роду *Streptomyces*. Серед представників роду *Streptomyces* досить поширеними антимікробними сидерофорами є дефероксаміни (табл. 4).

Таблиця 4. Сидерофори представників роду *Streptomyces*

Штам	Джерело вуглецю та азоту, г/л	Назва сидерофору	Концентрація, г/л	Література
<i>Streptomyces parvulus</i> CBS548.68.	Глюкоза — 25 Глутамат натрію — 13 MOPS — 21	Дефероксамін Е	2,09	Gáll, Lehoczki & Gyémánt, 2016
<i>Streptomyces pilosus</i> ATCC 19797	Соеве борошно — 20 Маніт — 20 Треонін — 0,1	Дефероксамін В	5	Chiani, Akbarzadeh & Farhangi, 2010
<i>Streptomyces pilosus</i> ATCC 19797	Соеве борошно — 20 Манітол — 20	Дефероксамін В	1,2	Mortazavi & Akbarzadeh, 2012

Важливим моментом для практичного використання сидерофорів у суспільній практиці є розроблення ефективних біотехнологій їх отримання. Увага вчених-дослідників нині прикута до пошуку оптимального складу поживних середовищ для культивування штамів мікроорганізмів продуцентів сидерофорів, які мають найвищу продуктивність і раціональну вартість поживного середовища.

У (Gáll, Lehoczki, & Gyémánt, 2016) проводився підбір оптимального поживного середовища для найвищого синтезу сидерофору дефероксаміну Е штамом *S. parvulus* CBS548.68. У результаті було встановлено, що при наявності глюкози, глутамату натрію та MOPS (3-морфолінопропан-1-сульфонова кислота) концентрація сидерофору становить 2 г/л (біомаса 8,9 г/л), якщо порівняти з іншими джерелами вуглецю та азоту: крохмаль і аспарагін — 96 мг/л (біомаса 2,8 г/л); крохмаль, аспарагін, MOPS — 882 мг/л (біомаса 7,9 г/л).

У (Chiani, Akbarzadeh, & Farhangi, 2010) дослідники підбирали поживне середовище для синтезу дефероксаміну В з використанням культури *S. pilosus* ATCC 19797. Після вирощування культури на кількох поживних середовищах (МУВ,

NB, LB, соєве середовище) було встановлено, що соєве середовище є найкращим серед інших, тож воно було обрано для подальших досліджень. Далі до базового соєвого середовища додавали різні солі. В результаті комбінації солей K_2HPO_4 ; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$; $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ було досягнуто найвищої концентрації сидерофору (5 г/л), що свідчить про значний вплив цих солей на синтез дефероксаміну В.

У (Mortazavi, & Akbarzadeh, 2012) вивчався вплив мінералів на синтез дефероксаміну В *S. pilosus* ATCC 19797. Вихідне середовище містило лише маніт та соєве борошно. В процесі культивування додавали мінералі солі (CaCl_2 ; ZnSO_4 ; MgSO_4 ; MnCl_2 ; FeSO_4 ; Na_2HPO_4), які всі (окрім феруму) позитивно впливали на синтез сидерофору. Загалом концентрація дефероксаміну становила 1,2 г/л.

Біотехнологічні особливості отримання сидерофорів роду Pseudomonas. У (Vindeirinho, Soares, & Soares, 2021) дослідники вивчали зміну синтезу піовердину шляхом маніпуляцій зі складом поживного середовища, на якому здійснювали культивування штаму *P. fluorescens* DSM 50090. Бактерії вирощували на двох видах поживних середовищ — середовищі Кінга В, що містить багато поживних речовин, і мінімальному середовищі MMS. Враховуючи продуктивність біосинтезу піовердину в ммоль /г сухої біомаси, виробництво сидерофорів було більш ефективним саме на середовищі MMS (~ 25 ммоль/г), якщо порівняти із середовищем Кінга В (~ 11 ммоль/г). Саме тому це середовище було обрано для подальших досліджень. У табл. 5 показано результати культивування представників роду *Pseudomonas* при біосинтезі сидерофорів піовердинів.

Таблиця 5. Умови культивування представників роду *Pseudomonas*

Штам	Концентрація джерел вуглецю та азоту, г/л	Концентрація сидерофорів	Література
<i>Pseudomonas fluorescens</i> DSM 50090	Сукцинат — 4	24 ммоль/л	Vindeirinho, Soares & Soares, 2021
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RZS9.	Сукцинат — 4,9	69,41% SU*	Shaikh, Wani & Sayyed, 2016
<i>Pseudomonas putida</i> CMMB2	Сукцинат — 4 Казамінокислоти — 4,6	81 % SU*	Murugappan, Aravindh, Rajarobia, Karthikeyan & Alamelu, 2012

Примітка: * — сидерофорні одиниці, виражені у %.

Наступним етапом було дослідження впливу джерела вуглецю на синтез сидерофорів. Найкращі результати спостерігались саме при використанні сукцинату (~ 24 ммоль/л), якщо порівняти з декстрозою (~ 11 ммоль/л) та гліцирином (~ 11,5 ммоль/л). Додавання амінокислот і зміна концентрації фосфату не підвищували синтез піовердину.

У (Shaikh, Wani, & Sayyed, 2016) проводилась оптимізація сукцинатного середовища (концентрація сидерофору 63% SU) *P. aeruginosa* RZS9. Параметри, що підлягали оптимізації: концентрація солей K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, бурштинова кислота, рН (6—8) і температура (22—34 °C). У резу-

льтаті оптимізації була досягнута концентрація сидерофорів 69,41% SU.

У (Murugappan, Aravinth, Rajaraoobia, Karthikeyan, & Alamelu, 2012) вирощували *P.putida* СММВ2 на мінімальному середовищі ММ9. Визначали вплив заліза, рН, джерела вуглецю та азоту на синтез сидерофору півердину. Найкращим виявився сукцинат (73% SU), амінокислоти (71% SU), NH_4Cl (71% SU). Загалом додавання заліза негативно вплинуло на синтез при його додаванні в кількості 2 мкМ (70% SU), максимальне зростання та синтез сидерофорів спостерігалось при рН 8. При доповненні середовища ММ9 сукцинатом (4 г/л), казамінокислотами (4,6 г/л) та NH_4Cl (10 г/л) концентрація сидерофору склала 81% SU.

У (Русакова, 2016) вчені досліджували вплив іонів феруму на синтез сидерофорів різних штамів *P.aeruginosa*, які вирощували при температурі 37 °С (табл. 6). Аналізуючи дані таблиці, можна побачити, що додавання 3 мкМ $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ практично не мало впливу на синтез сидерофорів. Концентрація 30 мкМ призвела до 1,5—2,5-кратного пригнічення синтезу сидерофорів, а концентрація 300 мкМ повністю зупиняла їх синтез.

Таблиця 6. Вплив іонів феруму на синтез сидерофорів

Штам	Концентрація сидерофорів, мкМ/10 ⁹			
	Середовище без $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	Середовище з 3 мкМ $\text{MFeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	Середовище з 30 мкМ $\text{MFeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	Середовище з 300 мкМ $\text{MFeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15692	13,2	13,0	7,5	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	13,0	12,6	4,8	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	12,1	11,4	4,6	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	13,2	12,9	5,6	0

У (Левченко, & Русакова, 2019) вчені також вивчали вплив іонів феруму на синтез сидерофорів. Використовували такі представники роду *Pseudomonas*: *P. chlororaphis* (ONU 304, ONU 305, ONU 306) та *P. fluorescens* ONU 303. Розвиток культур відбувався на рідкому поживному середовищі Кінга. Культури *P. fluorescens* та *P. chlororaphis* продукували залізохелатуючі сполуки, що належать до сидерофорів півердинового типу.

Якщо при культивуванні мікроорганізмів без додавання феруму показники синтезу сидерофорів були досить великі (найбільш активна продукція сидерофорів спостерігалась у штамі *P. fluorescens*), то при додаванні 30 мкг/мл Fe^{3+} утворення цих сполук зменшувалось. Наявність Fe^{3+} у концентрації 1000 мкг/мл у поживному середовищі спричинила практично повну зупинку синтезу цих сполук.

Біотехнологічні особливості отримання сидерофорів інших бактерій. У статті (Sheng, Jia, Zhang, & Zeng, 2020) дослідники вивчали сидерофори, що

продукує бактерія *Brevibacillus brevis* GZDF3, та їх антимікробну активність проти *Candida albicans*. Крім того, проводили оптимізацію поживного середовища та досліджували вплив на синтез сидерофорів різноманітних факторів: рН, температури, джерел вуглецю та азоту, іонів металів та їх концентрацій.

У результаті виявили, що сахароза та аспарагін дають найвищу концентрацію сидерофорів, що становила 31,59 % SU та 31,64 % SU відповідно. Послання оптимізованої концентрації сахарози, аспарагину і температури 32 °C сприяли утворенню 54,99% SU. Оптимальним для синтезу сидерофорів є рН 7,0. У результаті проведення досліджень з додаванням металів було виявлено, що збільшення концентрації Fe, Cu, Mn, Zn негативно впливало на синтез сидерофорів.

У статті (Santos, Neto, Machado, Soares, & Soares, 2014) описано оптимізацію середовища для культури *Bacillus megaterium*. Максимальна концентрація сидерофору у вихідному середовищі становила 1300 мкМ/л. Після підбору кількох джерел вуглецю максимальна продуктивність сидерофору ($1,182 \pm 115$ мкМ/г сухої біомаси) була досягнута при використанні гліцерину. Зміна концентрації джерела азоту (аргініну) не мала впливу. Також було доведено, що сидерофори продукуються в значно більшій кількості при перемішуванні 150 об/хв ($1\ 103 \pm 69$ мкМ/л через 48 год), ніж за відсутності аерації (223 ± 3 мкмоль/л через 20 днів).

У статті (Schwabeab, Sengesc, Bandowc, & Heine, 2020) авторами наведено дані про культивування *Gordonia rubripertincta* CWB2. Середовище оптимізували, додаючи різні джерела вуглецю (сахароза, глюкоза, фруктоза, сукцинат). Сукцинат виявився найкращим. У результаті використання підживлення сукцинатом була досягнута концентрація сидерофору дефероксаміну 178 мг/л.

У табл. 7 показано види бактерій, що продукують антимікробні сидерофори та умови їх культивування.

Таблиця 7. Бактеріальні сидерофори

Назва сидерофору	Продуцент	Джерело вуглецю та азоту, г/л	Концентрація сидерофорів	Література
Феритин	<i>Brevibacillus brevis</i> GZDF3	Сахароза — 15 L-аспарагін — 2	54,99 % SU	Sheng, Jia, Zhang & Zeng, 2020
Ізокінен	<i>Bacillus megaterium</i>	Глюкоза — 20 CH ₃ COONH ₄ — 3 Гідрохлорид аргініну — 1,5 Гліцерин — 20	$1,182 \pm 115$ мкМ/г сухої біомаси	Santos, Neto, Machado, Soares & Soares, 2014
Дефероксамін E	<i>Gordonia rubripertincta</i> CWB2	Сукцинат — 4 NH ₄ Cl — 1	178 мг/л	Schwabeab, Sengesc, Bandowc & Heine, 2020

Біотехнологічні особливості отримання сидерофорів грибів і дріжджів. У (Hussein, & Joo, 2019) дослідники перевіряли на біосинтез сидерофорів 23 гриб-

кових штами, використовуючи бульйон Чапека-Докса. Після цього досліджували вплив іонів цинку різних концентрацій (50—250 мкг/мл) на синтез сидерофорів. У результаті виявилось, що найкращим продуцентом є штам *Penicillium commune* ЛНО. Цей штам продукував найбільшу кількість сидерофору ферихрому (72,65% SU) при додаванні 150 мкг/мл іонів цинку порівняно з вихідним середовищем без цинку (67,37% SU).

У літературному джерелі (Szigeti, Szaniszló, Fazekas & Gyemant, 2014) описують культивування *Aspergillus fumigatus* AF293. Вихідне середовище — бульйон Барртата, змінюють шляхом збільшення концентрації глюкози (10—100 г/л) та додавання амінокислот (аргінін, аспарагін, гліцин, глутамін, метіонін, орнітин або серин в концентрації 0,1—1 г/л). Підбирають оптимальне значення рН (4—9). Продуктивність синтезу сидерофору визначали у мг/г сухого міцелію. В результаті досліджень встановлено, що максимальний вихід сидерофору (19,6 мг/г) було досягнуто при початковій концентрації глюкози 102 г/л та глутаміну 5,2 г/л, рН 7,4.

У (Emri, Toth, & Nagy, 2013) проводили порівняння синтезу копрогену в двох штаммах: *P. nalgioense* S1 та *P. nalgioense* NCAIM F-001333. При культивуванні штамів на однакових вихідних середовищах синтез копрогену був майже однаковий (169 мг/л та 182 мг/л відповідно). Додавання заліза негативно вплинуло на синтез сидерофорів (0,8 мг/л та 0,9 мг/л відповідно). Після цього подальші дослідження проводили зі штамом *P. nalgioense* NCAIM F-001333 шляхом оптимізації зміни концентрації глюкози, глутамату натрію та рН. У результаті найбільший вихід сидерофору становив 238 мг/л при концентрації глюкози 47 г/л, глутамату натрію 5 г/л, рН 8.

Як повідомляється у (Wang, Chi, Li, & Wang, 2009), дріжджі *Aureobasidium pullulans* HN6.2 здатні виробляти сидерофор, що проявляє антимікробну активність проти *B. subtilis*, *Vibrio anguillarum* та *V. parahaemolyticus*.

У результаті було проведено оптимізацію поживного середовища шляхом зміни концентрації сахарози, K_2HPO_4 та додавання орнітину. Таким чином була підібрана оптимальна температура (28 °С) та кількість обертів перемішувального пристрою (170 об/хв). Як результат, була досягнута концентрація сидерофору 1,1 мг/мл. Умови біосинтезу сидерофорів, що продукуються грибами і дріжджами, показано у табл. 8.

Таблиця 8. Сидерофори грибного та дріжджового походження

Назва сидерофору	Продуцент	Джерело вуглецю та азоту, г/л	Концентрація	Література
1	2	3	4	5
Ферихром	<i>Penicillium commune</i> ЛНО	Сахароза — 30 Нітрат натрію — 3	72,65 % SU	Hussein & Joo, 2019
Ферикроцин	<i>Aspergillus fumigatus</i> AF293	NaNO ₃ — 6 Глюкоза — 102 Глутамін — 5,2	19,6 мг/г сухого міцелію	Szigeti, Szaniszló, Fazekas & Gyemant, 2014

1	2	3	4	5
Копроген	<i>Clonostachys compactiuscula</i> FKR-0021	<u>Середовище I:</u> Глюкоза — 20 Поліпептон — 5 Дріжджовий екстракт — 2 <u>Середовище II:</u> Рис змочений водою — 500 г	Із 4,5 кг культури: Копроген А — 26,8 мг; Копроген В — 8,4 мг; Копроген С — 77,2 мг; N ¹⁴ -пальмітоил-копроген — 41,1 мг	Ouchi, Watanabe, Nonaka & Muramatsu, 2020
Копроген	<i>Penicillium nalgiovense</i> NCAIM F-001333	Глюкоза — 47; Глутамат натрію — 5; NaNO ₃ — 3; K ₂ HPO ₄ — 1; KCl — 1; MgSO ₄ — 1	238 мг/л	Emri, Toth & Nagy, 2013
Копроген	<i>Penicillium nalgiovense</i> S1	Глутамат натрію — 4,9 Глюкоза — 49,1	169 мг/л	Emri, Toth & Nagy, 2013
Сидерофор гідроксаматного типу	<i>Aureobasidium pullulans</i> HN6.2	Сахароза — 3 Аміачна селітра — 3 Лимонна кислота — 1 Орнітин — 10 мМ.	1100 мг/л	Wang, Chi, Li & Wang, 2009

Висновки

Нині вчені по всьому світу продовжують вивчати сидерофори та їх вплив на мікроорганізми. Відкривають нові види цих сполук та описують їх властивості. Особливо активно ведуться дослідження з використання сидерофорів у медицині, оскільки розробка нових антимікробних препаратів є вкрай важливою в сучасному світі.

Представлений огляд літератури показує, що синтез сидерофорів значною мірою залежить як від типу мікроорганізму, так і від складу поживного середовища. Для різних продуцентів характерні певні особливості, що впливають на синтез сидерофорів, зокрема це природа джерела вуглецю та азоту, наявність певних солей. Однак спільним для всіх було те, що наявність Fe³⁺ в поживному середовищі негативно впливає на синтез або зупиняє його повністю. Все це необхідно враховувати під час культивування мікроорганізмів для досягнення максимальної продуктивності. Продовжуються пошуки нових штамів мікроорганізмів-продуцентів сидерофорів, проводиться оптимізація складу поживного середовища та умов культивування з метою отримання максимальної продуктивності сидерофорів. Залишаються відкритими питання вибору раціональних технологій подальшого виділення та очищення сидерофорів з метою отримання комерційних препаратів та їх використання у суспільній практиці.

Література

- Абатуров, А. Е., Крючко, Т. А. Медикаментозне обмеження доступності іонів заліза для патогенних бактерій (частина 1). Здоров'я дитини. 2018. Т. 13, № 4. С. 416—425.
- Абатуров, А. Е., Крючко, Т. А. Медикаментозне обмеження доступності іонів заліза для патогенних бактерій (частина 2). Здоров'я дитини. 2018. Т. 13, № 5. С. 188—196.

Івах, В. В., Русакова, М. Ю. Значення сидерофорів ризосферних псевдомонад при створенні препаратів для біологічного захисту рослин: матеріали IV наук.-практич. всеукр. конф. 2013. С. 1—3.

Шевченко, В. В., Русакова, М. Ю. Характеристика продукції сидерофорів деякими штамми псевдомонад. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали VIII наук.-практич. конф. 2019. С. 292—295.

Матвеева, Л. Пробиотичні бактерії роду *Bacillus*: нормалізація мікробіоценозу кишечника. Гастроентерологія: наукові праці. 2019, № 4 (449). С. 10

Мінухіна, В. В., Звягінцева, Т. В. *Антибіотикорезистентність. Сучасний погляд на проблему та шляхи подолання*: збірник тез міжкафедральної науково-практичної конференції. Х.: ХНМУ. 2014. 16 с.

Пирог, Т. П. *Загальна мікробіологія* / Т. П. Пирог. К.: НУХТ, 2010. 632 с.

Русакова, М. Ю. Утворення сидерофорів клітинами синьогнійної палички за впливу препарату "Бактеріофаг псевдомонас аеругіноза". Вісник львівського університету. 2016. № 71. С. 222—229.

Шкут О.О., Карпов О.В. Можливості використання сидерофорів. Наукові праці НУХТ. 2017. Т. 23, №1. С. 49—57.

Шульга, О., Джогель, Д., Карпатко, О., Пристай, М., Вільданова, Р. Поверхнево-активні комплекси для штаму *Pseudomonas aeruginosa* JRV-L. SCHMT. 2017. С. 179—185.

Abdul-Mutakabbir, J. C, Alosaimy, S. (2020). Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pharmacotherapy*, 40(12), 1228—1247. doi: 10.1002/phar.2476.

Adler, C., Corbalan, N. S., Seyedsayamdost, M. R. (2012). Catecholate Siderophores Protect Bacteria from Pyochelin Toxicity. *J Plos Org*. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046754>.

Akemi, K., Mikihiro, F., Hiroaki, K. (2020). Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells. *International Journal of Oncology*., 721—732. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5096>. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2020.5096>.

Albelda-Berenguera, M., Monachona, M. (2020). Siderophores: From natural roles to potential applications. *Advances in Applied Microbiology*, 106, 193—225. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2018.12.001>.

Bonomo, R. A. (2019). Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens. *Clin Infect Dis.*, 69, 519—520. doi:10.1093/cid/ciz823.

Braun, V., Pramanik, A., Gwinner, T. (2009). Sideromycins: tools and antibiotics. *BioMetals*, 22 (3), 3—13. DOI: 10.1007/s10534-008-9199-7.

Chakraborty, K., Kizhakkalalam, V. K., Joy, M. (2022). Bacillibactin class of siderophore antibiotics from a marine symbiotic *Bacillus* as promising antibacterial agents. *Appl Microbiol Biotechnol*, 106(1), 329—340. doi: 10.1007/s00253-021-11632-0.

Chiani, M., Akbarzadeh, A., Farhangi, A. (2010). Optimization of Culture Medium to Increase the Production of Desferrioxamine B (Desferal) in *Streptomyces pilosus*. *Pak J Biol Sci*, 13(11), 545—550. doi: 10.3923/pjbs.2010.546.550.

Chuljerm, H., Deudom, M., Fucharoen, S. (2020). Characterization of two siderophores produced by *Bacillus megaterium*: A preliminary investigation into their potential as therapeutic agents. *BBA — General Subjects*, 1864(10), 1—28.

Eickhoff, M. J., Bassler, B. L. (2020). *Vibrio fischeri* siderophore production drives competitive exclusion during dual-species growth. *Mol Microbiol.*, 114(2), 244—261. DOI: 10.1111/mmi.14509.

Emri, T., Toth, V., Nagy, C. T. (2013). Towards high-siderophore-content foods: optimisation of coprogen production in submerged cultures of *Penicillium nalgiovense*. *J Sci Food Agric*, 93(9), 2221—8. DOI: 10.1002/jsfa.6029.

Gáll, T., Lehoczki, G., Gyémánt, G. (2016). Optimization of desferrioxamine E production by *Streptomyces parvulus*. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 63(4), 475—498. DOI: 10.1556/030.63.2016.029.

Golonka, R., Yeoh, B.S., Vijay-Kumar, M. (2019). The Iron Tug-of-War between Bacterial Siderophores and Innate Immunity. *J Innate Immun.*, 11, 249—262. <https://doi.org/10.1159/>

000494627.

Górska, A., Sloderbach, A. (2014). Siderophore-drug complexes: potential medicinal applications of the 'Trojan horse' strategy. *Trends Pharmacol Sci.*, 35(9), 442—9. doi: 10.1016/j.tips.2014.06.007.

Gumienna-Kontecka, E., Peggy, L. C. (2019). Siderophore-Drug Conjugates for the Treatment of Infectious Diseases. *Met Ions Life Sci.*, 19. doi: 10.1515/9783110527872-013.

Hiroaki, K., Mikihiro, F., Hiroki, T. (2016). Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat Commun.* doi: 10.1038/ncomms12365.

Hussein, K.A., Joo, J.H. (2019). Zinc Ions Affect Siderophore Production by Fungi Isolated from the *Panax ginseng* Rhizosphere. *J Microbiol Biotechnol.*, 29(1), 105—113. doi: 10.4014/jmb.1712.12026.

Kishimoto, S., Nishimura, S., Hattori, A. (2014). Chlorocatechelins A and B from *Streptomyces* sp.: new siderophores containing chlorinated catecholate groups and an acylguanidine structure. *Org Lett.*, 16(23), 6108—11. doi: 10.1021/ol502964s.

Matar M., Albarri O., Makky E. (2020). A Glance on the Role of Bacterial Siderophore from the Perspectives of Medical and Biotechnological Approaches. *Curr Drug Targets*, 21(13), 1326—1343. doi: 10.2174/1389450121666200621193018.

Mattos, A. L., Constantino, V. R. (2013). Desferrioxamine-cadmium as a "Trojan horse" for the delivery of Cd to bacteria and fungi. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27(2), 103—8. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.09.001.

Moon, J.H., Herr, Y., Kim, S. W. (2011). In vitro activity of deferoxamine against *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiology Letters*, 323(1), 61—67. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02357.x>.

Mortazavi, M., Akbarzadeh, A. (2012). Improvement of Desferrioxamine B production of *Streptomyces pilosus* ATCC 19797 with use of protease inhibitor and minerals related to its activity. *Ind J Clin Biochem.*, 27(3), 274—277. doi: 10.1007/s12291-012-0197-8.

Mular, A., Shanzer, A., Kozłowski, H. (2021). Cyclic Analogs of Desferrioxamine E Siderophore for 68 Ga Nuclear Imaging: Coordination Chemistry and Biological Activity in *Staphylococcus aureus*. *Inorg Chem.*, 60(23), 17846—17857. doi: 10.1021/acs.inorgchem.

Murugappan, R. M., Aravinth, A., Rajarobbia, R., Karthikeyan, M., Alamelu, M. R. (2012). Optimization of MM9 Medium Constituents for Enhancement of Siderophoregenesis in Marine *Pseudomonas putida* Using Response Surface Methodology. *Indian J Microbiol.*, 52(3), 433—41. doi: 10.1007/s12088-012-0258-y.

Nathan, P. (2017). The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1—32. <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002>.

Negash, K. H., Norris, K. S. (2019). Siderophore-Antibiotic Conjugate Design: New Drugs for Bad Bugs Molecules, 24(18), 3314. doi: 10.3390/molecules24183314.

Olshvang, E., Szebesczyk, A., Kozłowski, H., Hadar, Y. (2015). Biomimetic ferrichrome: structural motifs for switching between narrow- and broad-spectrum activities in *P. putida* and *E. coli*. *Dalton Trans.*, 44(48), 20850—8. doi: 10.1039/c5dt02685g.

Ouchi, T., Watanabe, Y., Nonaka, K., Muramatsu, R. (2020). Clonocoprogens A, B and C, new antimalarial coprogens from the Okinawan fungus *Clonostachys compactiuscula* FKR-0021. *J Antibiot* (Tokyo), 73(6), 365—371. doi: 10.1038/s41429-020-0292-7.

Paquette S. J., Reuter T. (2020). *Escherichia coli*: Physiological Clues Which Turn On the Synthesis of Antimicrobial Molecules. *Vet Sci.*, 7(4). doi: 10.3390/vetsci7040184.

Phelan, J. J., McQuaid, K., Kenny, C. (2020). Desferrioxamine Supports Metabolic Function in Primary Human Macrophages Infected With *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 13(11), 836. doi: 10.3389/fimmu.2020.00836.

Ringel, M. T., Brüser, T. (2018). The biosynthesis of pyoverdines. *Microbial Cell*, 5(10), 424—437. doi: 10.15698/mic2018.10.649.

Ronan, J. L., Kadi, N., McMahon, S. A. (2018). Desferrioxamine biosynthesis: diverse hydroxamate assembly by substrate-tolerant acyl transferase Des C. *The royal society*, 337 (1748). <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0068>.

Saha, M., Sarkar, S., Sarkar, B., Sharma, B. K., Bhattacharjee, S., Tribedi, P. (2016). Microbial

siderophores and their potential applications: a review. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 23, 3984—99. doi: 10.1007/s11356-015-4294-0.

Santos, S., Neto, I. F., Machado, M. D., Soares, H. M., Soares, E. V. (2014). Siderophore production by *Bacillus megaterium*: effect of growth phase and cultural conditions. *Appl Biochem Biotechnol.*, 172(1), 549—60. doi: 10.1007/s12010-013-0562-y.

Sass, G., Miller Conrad, L. C., Nguyen, T. H., Stevens, D. A. (2020). The *Pseudomonas aeruginosa* product pyochelin interferes with *Trypanosoma cruzi* infection and multiplication in vitro. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114 (7), 492—498. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz136>. <https://academic.oup.com/trstmh/article/114/7/492/5810320>.

Schwabeab, R., Sengesc, C. H., Bandowc, J. E., Heine, T. (2020). Cultivation dependent formation of siderophores by *Gordonia rubripertincta* CWB2. *Microbiological Research*, 238. doi: 10.1016/j.micres.2020.126481.

Sheng, M. M., Jia, H. K., Zhang, G. Y., Zeng, L.N. (2020). Siderophore Production by Rhizosphere Biological Control Bacteria *Brevibacillus brevis* GZDF3 of *Pinelliaternata* and Its Antifungal Effects on *Candida albicans*. *J Microbiol Biotechnol.*, 30(5), 689—99. doi: 10.4014/jmb.1910.10066.

Shaikh, S. S., Wani, S. J., Sayyed, R. Z. (2016). Statistical-based optimization and scale-up of siderophore production process on laboratory bioreactor. *Biotech.*, 6(1), 69. doi: 10.1007/s13205-016-0365-2.

Silva-Stenico, M. E., Pamplona, C. S., Sturion Lorenzi, A. (2011). Non-ribosomal peptides produced by Brazilian cyanobacterial isolates with antimicrobial activity. *Microbiological Research*, 166 (3), 161—175.

Sinatra, J. A., Colby, K. (2018). Notes from the Field: Fatal *Vibrio anguillarum* Infection in an Immunocompromised Patient — Maine, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 67(34);, 962—63. doi: 10.15585/mmwr.mm6734a5.

Sontag, B., Gerlitz, M., Paululat, T. (2006). Oxachelin, a novel iron chelator and antifungal agent from *Streptomyces* sp. GW9/1258. *J Antibiot.*, 59(10), 659—63. doi: 10.1038/ja.2006.88.

Swayambhu, G., Bruno, M. (2021). Siderophore natural products as farmaceutic agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 69, 242—251. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.01.021>.

Szigeti, Z.M., Szaniszló, S., Fazekas, E., Gyemant, G. (2014). Optimization of triacetylufusarinine C and ferricrocin productions in *Aspergillus fumigatus*. *Acta Microbiol Immunol Hung.*, 61(2), 107—19. doi: 10.1556/AMicr.61.2014.2.2.

Takuya, I., Mikihiro, F., Hiroaki, K. (2021). Bacteria-derived ferrichrome inhibits tumor progression in sporadic colorectal neoplasms and colitis-associated cancer. *Cancer Cell Int.* DOI: 10.1186/s12935-020-01723-9.

Vindeirinho, J. M., Soares, H., Soares, E. V. (2021). Modulation of Siderophore Production by *Pseudomonas fluorescens* Through the Manipulation of the Culture Medium Composition. *Appl Biochem Biotechnol.*, 193(3), 607—18. doi: 10.1007/s12010-020-03349-z.

Wang, W. L., Chi, Z. M., Chi, Z., Li, J., Wang, X. H. (2009). Siderophore production by the marine-derived *Aureobasidium pullulans* and its antimicrobial activity. *Bioresour Technol.*, 100(9), 2639—41. doi: 10.1016/j.biortech.2008.12.010.

Wang, W., Zhe, Chi, Liu, G., Buzdar, M. (2009). Chemical and biological characterization of siderophore produced by the marine-derived *Aureobasidium pullulans* HN6.2 and its antibacterial activity. *Biometals*, 22, 965—972. DOI 10.1007/s10534-009-9248-x.

Wang, L., Li, X., Mu, Y. (2019). The iron chelator desferrioxamine synergizes with chemotherapy for cancer treatment. *J Trace Elem Med Biol.*, 56, 131—138. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.07.008.

Ye, L., Hildebrand, F., Dingemans, J., Ballet, S., Laus, G., Matthijs, S. (2014). Draft genome sequence analysis of a *Pseudomonas putida* W15Oct28 strain with antagonistic activity to Gram-positive and *Pseudomonas* sp. Pathogens. *PLoS One*, 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110038>. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110038>.