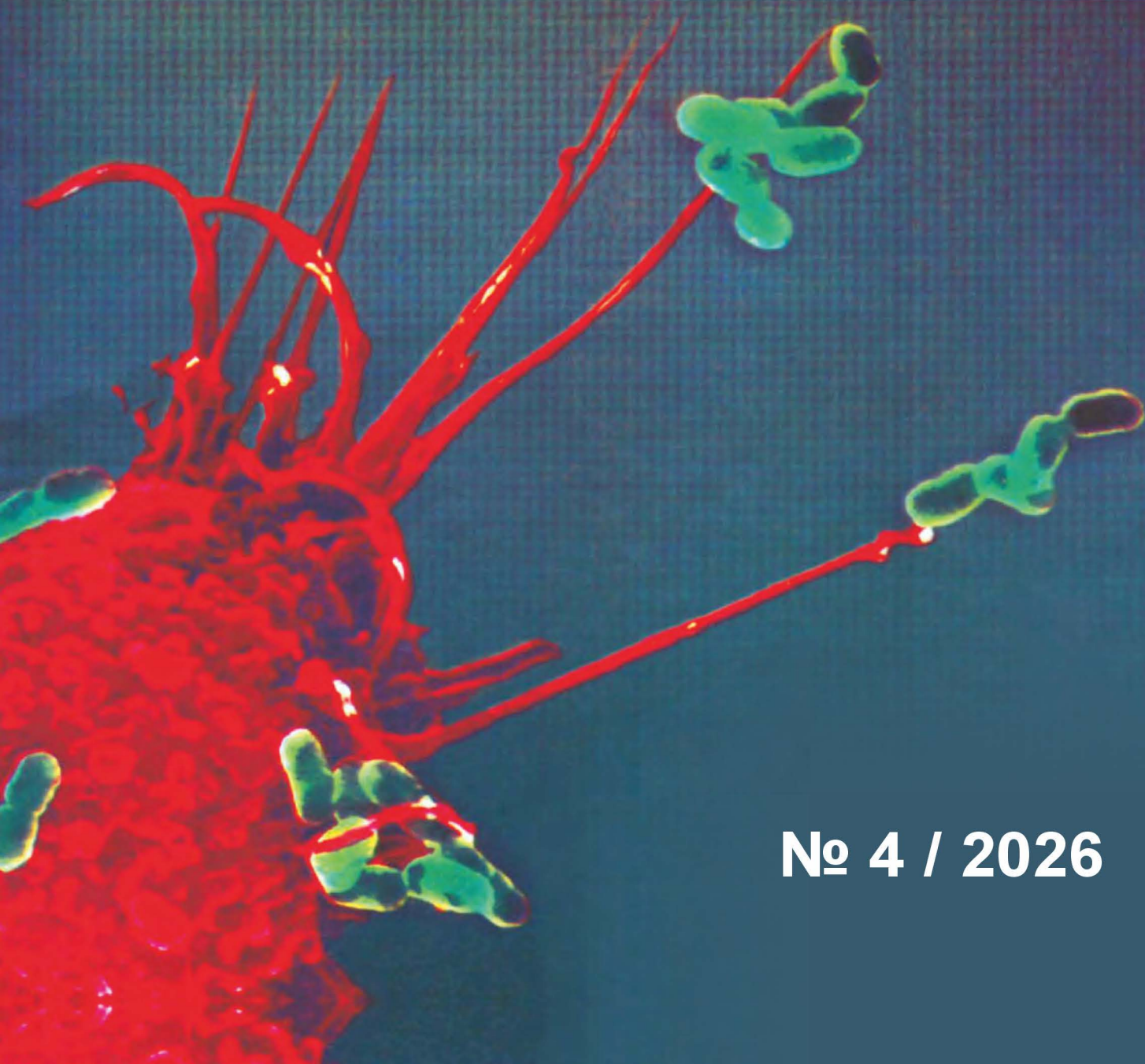


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Тулаганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора) – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора) – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Косимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета имени Мирзо Улугбека.
18. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь) – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. Ражабов Гулом Хурсанович – к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколлегии:

22. Хамидова Гулзод Махсutowна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
акад. Раменская Г.В. (Москва)
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

УДК 579.66:582.28

**ВЛИЯНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД И РЕЖИМОВ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ
НА УРЕАЗОИНГИБИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОФИТНЫХ ГРИБОВ
ASPERGILLUS SYDOWII STRAIN AV5L и *PENICILLIUM VERRUCOSUM* AV6L**

**Вахабова Нилуфар Абдухалиловна - [ORCID](#),
Рузиева Дилором Муталибовна - [ORCID](#),
Расулова Гульчехра Аббаровна - [ORCID](#),
Кучкарова Азиза Икром кизи - [ORCID](#)**

*Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан
nilufarvakhobova@gmail.com*

Ключевые слова: *эндофитные грибы, вторичные метаболиты, режимы культивирования, картофельно-декстрозная среда, OSMAC-подход, биоактивные соединения.*

В работе исследовано влияние состава питательных сред и условий культивирования на рост биомассы и синтез активных метаболитов с уреазиноингибирующей активностью эндофитными грибами *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенных из *Aloe vera*. Культивирование осуществляли в статических и динамических условиях на различных питательных средах. Установлено, что динамический режим культивирования способствует значительному увеличению выхода экстрактивных веществ и уровня ингибирования уреазы по сравнению со статическими условиями. Максимальная биосинтетическая активность обоих штаммов наблюдалась на картофельно-декстрозной среде, где уровень ингибирования уреазы достигал 88,0–88,1%. Полученные результаты подтверждают ключевую роль условий культивирования в регуляции вторичного метаболизма эндо-

фитных грибов и соответствуют концепции «один штамм – множество соединений» (OSMAC). Установлено, что изучаемые штаммы являются перспективными продуцентами вторичных метаболитов с уреазиноингибирующей активностью и могут служить источником новых природных ингибиторов уреазы.

Введение. Культивирование является одним из важнейших этапов биотехнологического получения вторичных метаболитов, так как состав питательной среды и условия выращивания существенно влияют на их биосинтез. Уреаза представляет собой никельсодержащий фермент, катализирующий гидролиз мочевины с образованием аммиака и диоксида углерода. Повышенная активность уреазы играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний, включая инфекции, вызванные *Helicobacter pylori*, мочекаменную болезнь и нарушения азотно-

го обмена в почвах [1-2]. В частности, *H. pylori* обеспечивает нейтрализацию кислой среды желудка, что способствует колонизации слизистой оболочки и развитию гастрита и язвенной болезни [3]. В связи с этим ингибиторы уреазы рассматриваются как перспективные агенты для медицинских и агробиотехнологических применений [4]. В последние годы значительное внимание уделяется природным источникам ингибиторов ферментов, среди которых особый интерес представляют эндофитные микроорганизмы [5].

Эндофитные грибы – это микроорганизмы, колонизирующие внутренние ткани растений без проявления патогенности и обладающие высокой метаболической активностью. Они способны синтезировать широкий спектр вторичных метаболитов, включая алкалоиды, терпеноиды, поликетиды, фенольные соединения и стероиды, обладающие разнообразной биологической активностью [6-7]. Исследования показывают, что эндофитные грибы являются перспективным источником новых фармакологически активных соединений благодаря их химическому разнообразию и способности продуцировать уникальные молекулярные структуры [8].

Особое значение имеет тот факт, что уровень и спектр синтезируемых вторичных метаболитов у эндофитов существенно зависят от условий культивирования. Изменение состава питательной среды, источников углерода и азота, а также параметров ферментации (температура, pH, аэрация, продолжительность культивирования) может приводить к активации «молчащих» генетических кластеров и, как следствие, к синтезу новых биологически

активных соединений, что лежит в основе концепции OSMAC [9-10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении эндофитов, вопросы направленного управления их метаболизмом с целью повышения уреазоингибирующей активности остаются недостаточно изученными. Особенно это касается эндофитных грибов, выделенных из лекарственных растений, таких как *Aloe vera*, обладающих высоким потенциалом синтеза биологически активных соединений.

Цель исследования – проведение сравнительной оценки влияния различных питательных сред и режимов культивирования на уреазоингибирующую активность вторичных метаболитов эндофитных грибов *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенных из *Aloe vera*, с выявлением оптимальных условий, обеспечивающих максимальную биосинтетическую активность.

Материалы и методы. Объект исследования: эндофитные грибы *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенные из листьев *Aloe vera*. Предметом исследования является уреазоингибирующая активность вторичных метаболитов, продуцируемых отобранными эндофитными грибами как потенциальных природных ингибиторов уреазы.

Культивирование эндофитов. Эндофитные грибы инокулировали в жидкие питательные среды, содержащие по 250 мл соответствующей среды, в колбах Эрленмейера объемом 500 мл. Культивирование проводили с использованием различных питательных сред. Объем посевного материала составлял 5% от объема среды

при титре инокулюма около 10^8 КОЕ/мл. Культивирование осуществляли в двух режимах: динамическом и статическом. Культивирование в динамических условиях проводили в конических колбах объемом 0,5 л, содержащие по 0,25 л среды. Инкубацию проводили на орбитальном шейкере при скорости вращения 175 об/мин в течение 7 дней при температуре 28°C. Статическое культивирование выполняли при тех же условиях и продолжительности инкубации, но без перемешивания. По окончании культивирования биомассу отделяли от культуральной жидкости центрифугированием при 3500 об/мин в течении 15 минут.

В работе использовали следующие питательные среды: **1. Сусло-дрожжевая среда** (г/л): сусло (12%)-80 мл, дрожжевой экстракт-2 г, дистиллированная вода - до 1000 мл, pH 5,0 - 6,0. **2. Соево-декстрозная среда** (г/л): соевая мука - 10 г, декстроза - 10 г, дистиллированная вода - до 1000 мл, pH 6,0 - 6,5. **3. Картофельно - декстрозная среда** (г/л): картофель -200 г, декстроза -20 г, вода дистиллированная - до 1л, pH 6,0 - 6,5. **4. Мясо-пептонная среда** (г/л) : пептон - 5 г, мясной экстракт - 5 г, NaCl - 5 г, дистиллированная вода - до 1000 мл, pH 6,5-7,3. **5. Среда Чапека-Докса** (мг/л): NaNO_3 - 2000 мг, MgSO_4 - 500 мг, KCl - 500 мг, FeSO_4 - 10 мг, KH_2PO_4 - 1000 мг, сахара - 20000 мг, pH 6 - 6,5. дистиллированная вода - до 1000 мл.

Получение экстрактов вторичных метаболитов из биомассы эндофитных грибов.

Вторичные метаболиты выделяли из биомассы эндофитных грибов по методике Nazalin и соавт. [11]. Для этого 5 г влажной биомассы подвергали измельчению в жидком азоте до

получения однородной биомассы. Полученный материал перенесли в колбу, содержащую 25 мл этилацетата и экстрагировали на орбитальной качалке в течении 48 часов, экстракцию проводили дважды с использованием свежей порции растворителя. Объединенные экстракты фильтровали через бумажный фильтр Whatman № 1, после чего растворитель удаляли на роторном испарителе до полного высушивания. Сухой остаток растворяли в 1 мл этилацетата, который хранили при температуре 4°C в качестве маточного раствора для проведения дальнейших экспериментов.

Определение ингибирования уреазы. Активность ингибирования уреазы в этилацетатном экстракте оценивали измеряя содержание образующегося аммиака эндофенольным методом (Weatherburn, 1967) [12]. Для этого 0,2 мл раствора уреазы (Jeak been)) 0,5 мл буфера (100 мМ мочевины, 0,01 М K_2HPO_4 , 1 мМ ЭДТА и 0,01 М LiCl, pH 8,2) и 0,1 мл исследуемого экстракта инкубировали на водяной бане при 38°C в течении 30 минут. Реакцию прерывали добавлением 0,6 мл 4% серной кислоты (H_2SO_4) после 30 минутной инкубации. Для проверки эффективности адсорбционной иммобилизации ферментативную активность (ингибирование) определяли щелочным фенол-гипохлоритным методом Бертло. Принцип метода заключается в том, что выделяющийся аммиак (NH_3), взаимодействует с гипохлоритом (OCl^-), образуя монохлорамин, который далее реагирует с фенолом с образованием индофенолов синего цвета; интенсивность цвета измеряли спектрофотометрически при длине волны 620 нм.

Количество образовавшегося амми-

ака определяли добавлением к пробе) 0,6 мл раствора А (содержащего 5000 мг фенола и 25 мг нитропруссид натрия) и 0,6 мл раствора В (содержащего 2,5 гидроксида натрия и 4,2 мл гипохлорита натрия, растворенного в 50 мл дистиллированной воды) инкубировали при 37°C в течении минут, после чего измеряли оптическую плотность при 620 нм относительно контроля. Все измерения выполняли в трех повторностях, конечный объем реакционной смеси составлял 1мл. Процент ингибирования рассчитывали по формуле: $I (\%) = (100 - (\text{ОП образца} / \text{ОП контроля}) \times 100)$, где $I (\%)$ - ингибирование фермента, ОП- оптическая плотность тестируемого образца в присутствии фермента, ОП (контроль) - поглощающая способность растворителя в присутствии фермента.

Результаты и обсуждение. Известно, что эндофитные микроорганизмы способны успешно расти на стандартных питательных средах в лабораторных условиях. Вместе с тем даже незначительные изменения параметров культивирования *in vitro*, включая состав питательной среды, температуру, аэрацию, продолжительность культивирования могут существенно влиять на качественный и количественный состав синтезируемых вторичных метаболитов. В этой связи получение целевых биологически активных соединений требует подбора и оптимизации комплекса условий культивирования.

С учётом сложности процессов роста и развития микроскопических грибов, а также высокой вариабельности их метаболической активности было проведено исследование влияния состава питательной среды и условий культивирования на накопление био-

массы и уреазоингибирующую активность вторичных метаболитов, продуцируемых штаммами *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L. Для культивирования использовали ряд питательных сред, широко применяемых при выращивании эндофитных грибов, включая сусло-дрожжевую, соево-декстрозную, картофельно-декстрозную, мясо-пептонную среды и среду Чапека-Докса. Культивирование проводили в двух режимах- динамическом и статическом. В динамических условиях инкубацию осуществляли на орбитальном шейкере при скорости вращения 160 об/мин. в течении 7 суток при температуре 37°C. Статическое культивирование проводили при той же температуре и продолжительности инкубации, но без перемешивания.

Как видно из данных, представленных в таблице 1 влияния питательных сред и условий культивирования на рост и биосинтетическую активность эндофитных грибов *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L показал выраженную зависимость накопления биомассы, выхода экстрактивных веществ и уровня ингибирования уреазы от состава среды и режима культивирования. Максимальная ингибиторная активность уреазы для обоих штаммов наблюдалась при динамичном культивировании на картофельно-декстрозной среде (88% и 88,1%), что свидетельствует о высокой зависимости вторичного метаболизма от источников углерода и условий аэрации. Это полностью согласуется с концепцией OSMAC (One Strain - Many Compounds), согласно которой изменение условий культивирования (состав среды, аэрация, pH, температура) при-

водит к активации различных биосинтетических путей и образованию новых или более активных метаболитов. Также переход от статического к динамическому культивированию сопровождался увеличением выхода экстракта

и усилением ингибиторной активности. Это объясняется улучшением массообмена и кислородоснабжения культуры в условиях перемешивания, что является ключевым фактором для активации вторичного метаболизма.

Таблица 1.

Влияние различных сред и режимов культивирования *A.sydowii strain* и *P.verrucosum* на продукцию ингибиторных метаболитов (n=3)

<i>Aspergillus sydowii strain AV5L</i>							
Статический режим					Динамический режим		
№	Среды	Биомасса (г)	Экстракт (мг/г)	ингуреазы (%)	Биомасса (г)	Экстракт (мг/г)	ингуреазы (%)
1	Сусло-дрожжевая	10,8±0,08	9,2±0,21	32,1±0,11	10,4±0,15	20,1±0,25	44,5±0,12
2	Соево-декстрозная	9,1±0,22	5,2±0,23	9,2±0,28	8,4±0,33	11,2±0,28	9,8±0,25
3	Картофельно-декстрозная	12,4±0,22	21,1±0,19	55,1±0,22	16,3±0,20	46,0±0,33	88,1±0,47
4	Мясо-пептоная	3,6±0,21	7,2±0,35	10,1±0,25	6,2±0,32	11,4±0,26	32,9±0,32
5	Чапика-Докса	8,9±0,22	11,3±0,23	36,3±0,27	10,3±0,19	23,2±0,13	41,4±0,26
<i>Penicillium verrucosum AV6L</i>							
Статический режим					Динамический режим		
№	Среды	Биомасса(г)	Экстракт (мг/г)	инг. уразы(%)	Биомасса(г)	Экстракт, (мг/г)	ингуреазы (%)
1	Сусло-дрожжевая	9,3±0,15	8,5±0,23	40,1±0,17	13,3±0,22	22,1±0,16	42,8±0,21
2	Соево-декстрозная	10,1±0,23	8,2±0,33	12,4±0,22	9,4±0,19	13,2±0,19	9,7±0,23
3	Картофельно-декстрозная	11,2±0,17	18,3±0,15	54,1±0,31	18,5±0,21	37,5±0,23	88,0±0,35
4	Мясо-пептоная	4,5±0,221	7,2±0,17	31,2±0,19	4,5±0,21	12,1±0,26	35,2±0,21
5	Чапика-Докса	6,3±0,21	11,2±0,25	38,1±0,21	14,5±0,12	27,5±0,13	56,1±0,21

Для *A. sydowii strain AV5L* установлено, что во всех случаях культивирование в условиях динамического режима способствует увеличению выхода экстракта и ингибирующей активности по сравнению со стационарными условиями. Наиболее эффективной средой оказалась картофельно-декстрозная, где наблюдались максимальные показатели: при динамическом культивировании биомасса достигала 16,3 г,

выход экстракта - 46,0 мг/г, а ингибирование уреазы - 88,1%. В статических условиях на этой же среде значения были ниже (12 г; 21,1 мг/г; 55,1%). Аналогичная тенденция отмечалась и для других сред, хотя их эффективность была существенно ниже. Минимальные показатели зафиксированы на соево-декстрозной и мясо-пептонной средах (рисунок.1).

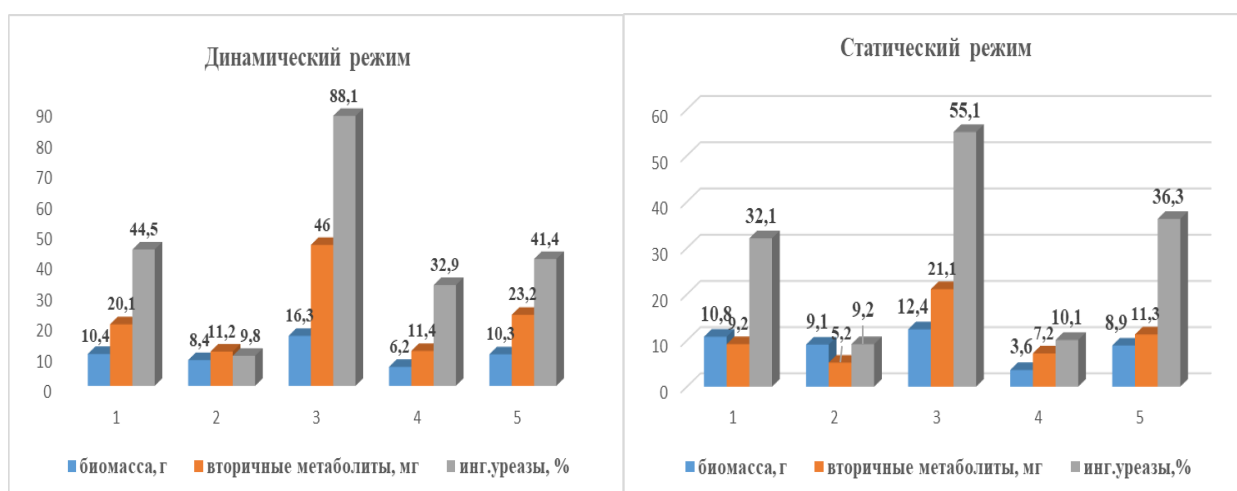


Рис.1. Влияние условий культивирования на рост и ингибиторную активность эндофитного гриба *A. sydowii strain AV5L* (среды: 1- сусло-дрожжевая, 2- соево-декстрозная, 3-картофельно-декстрозная, 4- Мясо – пептоная, 5- Чапека-Докса)

Для *P. verrucosum AV6L* наблюдается сходная закономерность. Наиболее высокие показатели также получены на картофельно-декстрозной среде при динамическом культивировании: биомасса – 18,5 г, выход экстракта – 37,5 мг/г, ингибирование уреазы – 88,0%. В стационарных условиях значения составляли соответственно 11,2 г, 18,3 мг/г и 54,1%. Следует отметить, что

культивирование в условиях динамического режима на среде Чапека–Докса сопровождалось значительным увеличением биосинтетической активности, о чем свидетельствовало увеличение уреазоингибирующей активности вторичных метаболитов до 56,1% по сравнению со статическим режимом культивирования 38,1% (рисунок 2).

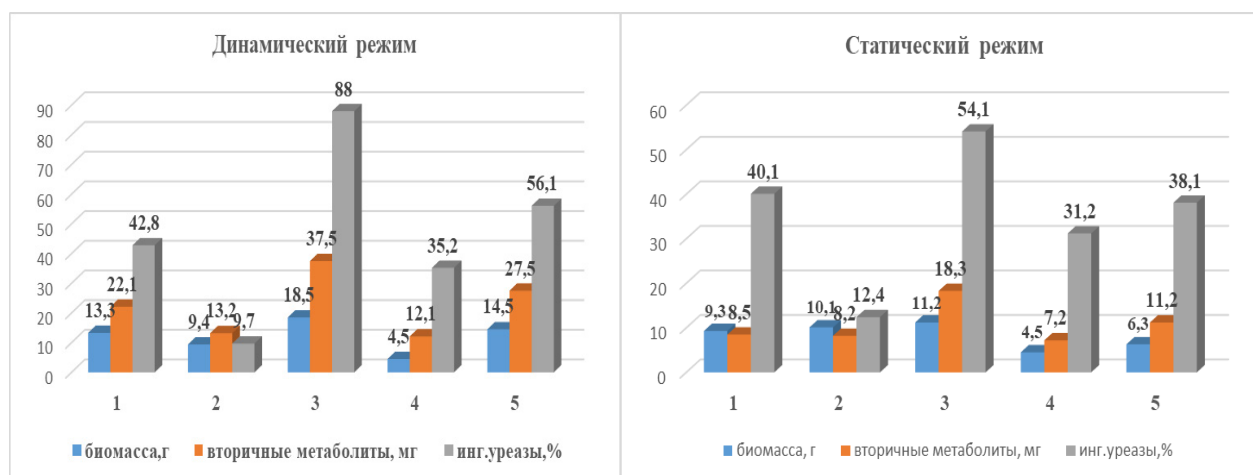


Рис.2. Рост и ингибиторная активность эндофитного гриба *P. verrucosum* AV6L в зависимости от влияния питательной среды (среды: 1- сусло-дрожжевая, 2- соево-декстрозная, 3-картофельно-декстрозная, 4- мясо -пептоная, 5 - Чапека -Докса)

Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым продукция вторичных метаболитов эндофитных грибов существенно зависит от состава питательной среды и условий культивирования.

Так, в работе Seyedan et al. (2019) [13] показано, что природные соединения микробного происхождения, включая фенольные и азотсодержащие метаболиты, обладают выраженной уреазоингибирующей активностью, при этом их синтез зависит от источников углерода и азота в среде. Аналогично, De la Garza et al. (2013) [14] отмечают, что оптимизация условий ферментации может значительно повышать биосинтез биологически активных соединений с фермент-ингибирующей активностью.

Исследования, посвящённые роду *Aspergillus*, показывают, что представители этого рода активно продуцируют вторичные метаболиты (алкалоиды, поликетиды, терпеноиды), многие из которых обладают фермент-ингибирующими свойствами [15,16]. В част-

ности, установлено, что картофельно-декстрозная среда является одной из наиболее благоприятных для индукции вторичного метаболизма у *Aspergillus* spp., что полностью согласуется с полученными результатами.

Для рода *Penicillium* также характерна высокая метаболическая пластичность. Согласно обзору Frisvad & Samson (2004) [17], изменение условий культивирования (особенно при глубинной ферментации) приводит к активации «скрытых» биосинтетических путей и увеличению продукции биологически активных соединений. Это объясняет значительное повышение уреазоингибирующей активности *P. verrucosum* AV6L при динамичном культивировании. Кроме того, в ряде работ (Bills & Gloer, 2016; Nicoletti & Fiorentino, 2015) [18,19] подчёркивается, что эндофитные грибы являются перспективным источником новых ингибиторов ферментов, включая уреазу, и их метаболический профиль сильно зависит от условий культивирования и состава среды.

Таким образом, для обоих эндофитных грибов установлено преимущество динамического режима культивирования по сравнению со статическим по всем изученным показателям. Максимальные значения накопления биомассы и продукции биологически активных метаболитов наблюдались при выращивании на картофельно-декстрозной среде. Полученные результаты подтверждают литературные данные и свидетельствуют о том, что эндофитные грибы *Aspergillus sydowii* AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенные из *Aloe vera*, являются перспективными продуцентами уреазоингибирующих соединений. Показано, что оптимизация условий культивирования, в частности использование картофельно-декстрозной среды и динамического режима ферментации, позволяет существенно повысить их биологическую активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mobley H. L. T., Hausinger R. P. Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization // *Microbiological Reviews*. – 1999. – Vol. 63, № 3. – P. 451–480.
2. Krajewska B. Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: a review // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. – 2021. – Vol. 59, № 1–3. – P. 9–21.
3. Sachs G., Scott D. R., Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori* // *Current Gastroenterology Reports*. – 2022. – Vol. 24. – P. 45–55.
4. Upadhyay L. S. B., Sinha A., Singh J. Urease inhibitors: a review of recent developments // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 1302–1315.
5. Kusari S., Pandey S. P., Spiteller M. Untapped mutualistic paradigms linking host plant and endophytic fungal production of similar bioactive secondary metabolites // *Phytochemistry*. – 2021. – Vol. 91. – P. 81–87.
6. Deshmukh S. K., Gupta M. K., Prakash V., Saxena S. Endophytic fungi: a source of potential antifungal compounds // *Journal of Fungi*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – Article 77.
7. Venieraki A., Dimou M., Pergalis P., et al. The role of endophytic bacteria and fungi in plant health // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – Article 285.
8. Aly A. H., Debbab A., Proksch P. Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 90, № 6. – P. 1829–1845.
9. Romano S., Jackson S. A., Patry S., Dobson A. D. W. Extending the “One Strain Many Compounds” (OSMAC) principle to marine microorganisms // *Marine Drugs*. – 2021. – Vol. 16, № 7. – Article 244.
10. Bode H. B., Bethe B., Höfs R., Zeeck A. Big effects from small changes: possible ways to explore nature’s chemical diversity // *ChemBioChem*. – 2002. – Vol. 3, № 7. – P. 619–627.
11. Hazalin N. A., Ramasamy K., Lim S. M., Wahab I. A., Cole A. L. J., Majeed A. A. Cytotoxic and antibacterial activities of endophytic fungi isolated from plants at the National Park, Pahang, Malaysia // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2009. – Vol. 9. – Article 46. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-46>
12. Weatherburn M. W. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia // *Analytical Chemistry*. – 1967. – Vol. 39, № 8. – P. 971–974. <https://doi.org/10.1021/ac60252a045>
13. Seyedan A., Alibolandi M., Hassan-

- zadeh F. Urease inhibitors: a review // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 539–554. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1564031>
14. De la Garza M., Martínez-García F., Hernández-García A. Natural products as urease inhibitors: a review // Phytochemistry Reviews. – 2018. – Vol. 17. – P. 827–844. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9562-5>
15. Klich M. A. *Aspergillus: Biology and Industrial Applications*. – Boca Raton: CRC Press, 2002. – 242 p. – ISBN 978-0824706825.
16. Frisvad J. C., Larsen T. O., de Vries R., Meijer M., Houbraken J., Cabañes F. J., Ehrlich K., Samson R. A. Secondary metabolites profiling in *Aspergillus* species // Applied Microbiology and Biotechnology. – 2007. – Vol. 76, № 3. – P. 573–581.
17. Frisvad J. C., Samson R. A. Polyphasic taxonomy of *Penicillium* subgenus *Penicillium* // Studies in Mycology. – 2004. – Vol. 49. – P. 1–173.
18. Bills G. F., Gloer J. B. Biologically Active Secondary Metabolites from the Fungi // Microbiology Spectrum. – 2016. – Vol. 4, № 6. – DOI: 10.1128/microbiol-spec.FUNK-0009-2016.
19. Nicoletti R., Fiorentino A. Plant Bioactive Metabolites and Drugs Produced by Endophytic Fungi of Spermatophyta // Agriculture. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 918–970. – DOI: 10.3390/agriculture 5040918.

RESUME

ASPERGILLUS SYDOWII STRAIN AV5L VA PENICILIUM VERRUCOSUM AV6L ENDOFITLARINING UREASANI INGIBIRLASH FAOLIYATIGA OZUGA MUHITNI HAMDA O'STIRISH SHAROITLARINI TA'SIRI

**Vaxabova Nilufar Abduxalilovna, Ruzieva Dilorom Mutalibovna,
Rasulova Gulchexra Abrarovna, Kuchkarova Aziza**

Mikrobiologiya instituti, O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi
nilufarvakhabova@gmail.com

Kalit so'zlar: endifit zamburug'i, ikkilamchi metabolitlar, kultivatsiya sharoiti, kartoshka-dekstroza muhiti, OSMAC yondashuvi, biologik faol birikmalar.

Ushbu tadqiqot ishida *Aloe vera* o'simligidan ajratib olingan *Aspergillus sydowii* strain AV5L va *Penicillium verrucosum* AV6L endofit zamburug'larining biomassa to'plashi hamda ureazani ingibitorlari ikkilamchi metabolitlar sinteziga ozuqa muhiti va o'stirish sharoitlarining ta'siri o'ranildi. Endofitlarni o'stirish statik va dinamik sharoitlarda amalga oshirildi. Dinamik o'stirish jarayoni statik sharoitiga nisbatan ikkilamchi moddalarini chiqishi va ureazani ingibirlash darajasini sezilarli oshishga olib kelganligi aniqlandi. Har ikkala shtamning maksimal biosintetik faolligi kartoshka-dekstroza muhitida kuzatildi, bunda ureazani ingibirlash darajasi 88,0–88,1 % ga yetdi. Olingan natijalar endofit zamburug'larning ikkilamchi metabolitlarini ajralishida fermentatsiya sharoitlarining muhim rolini tasdiqlay-

di hamda "bitta shtamm- ko'p birikmalar faolligiga ega bo'lgan biologik faol birik- (OSMAC) kotseptsiyasiga to'g'ri keladi. malarining istiqbolli produtsentlari ekan- O'rganilgan shtammlar ureaza- ingibitor ligi ko'rsatildi.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF NUTRIENT MEDIA AND CULTIVATION CONDITIONS ON THE UREASE-INHIBITORY ACTIVITY OF ENDOPHYTIC FUNGY *ASPERGILLUS SYDOWII* STRAIN AV5L AND *PENICILLIUM VERUCOSUM* AV6L

Vakhabova Nilufar Abdukhalilovna, Ruzieva Dilorom Mutalibovna,
Rasulova Gulchexra Abrarovna, Kuchkarova Aziza

Institute of Microbiology, Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan
nilufarvakhabova@gmail.com

Key words: *endophytic fungi, secondary metabolites, cultivation conditions, potato dextrose medium, OSMAC approach, bioactive compounds.*

This study investigated the influence of nutrient media composition and cultivation conditions on biomass accumulation and synthesis of urease-inhibitory secondary metabolites by the endophytic fungi *Aspergillus sydowii* strain AV5L and *Penicillium verrucosum* AV6L isolated from *Aloe vera*. Cultivation was carried out under static and dynamic conditions using different nutrient media. It was established that dynamic cultivation significantly increased the yield of the extractive substances and the level of urease

inhibition compared to static conditions. The highest biosynthetic activity of both strains was observed in potato dextrose medium, where urease inhibition reached 88,0-88,1%. The obtained result confirms the key role of cultivation conditions in regulating the secondary metabolism of endophytic fungi and are consistent with the "one strain-many compounds" (OSMAC) concept. The studied strains can be considered as a promising producer of biologically active compounds with urease-inhibitory activity.