ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЭНДОФИТНОГО ГРИБА *RHIZOPUS SP.*, ИЗОЛИРОВАННОГО ИЗ РАСТЕНИЯ *ZIZIPHORA PEDICELLATUM* PAZIJ ET VVED

Камила Мардиева

Институт фундаментальных и прикладных исследований, Национальный исследовательский университет ТИИАМЕ, ул. Кори Ниёзий, 39, Ташкент 100000, Узбекистан

Дониёр Хамдамов

Институт передовых исследований, Новый Узбекистанский университет, Ташкент 100007, Узбекистан

Фарход Эшбоев

Институт передовых исследований, Новый Узбекистанский университет, Ташкент 100007, Узбекистан

Аннотация. В данном исследовании проведено определение химического состава вторичных метаболитов эндофитного гриба *Rhizopus sp.*, изолированного из растения *Ziziphora pedicellatum* Pazij et Vved, с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, сопряжённой с тандемной масс-спектрометрией (LC–MS/MS). В результате анализа было идентифицировано несколько групп биологически активных соединений, включая микотоксины, фурокумарины, алкалоиды, фенольные кислоты и гликозиды. Среди обнаруженных метаболитов охратоксин А, оксипеуцеданин метанолат, геракленин и 5-аллилоксипсорален проявили выраженную антибактериальную и противоопухолевую активность против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и опухолевых клеточных линий (HeLa, HepG2, MCF-7). Дополнительно выявленные соединения, такие как горденин, салицин и 3,4-дигидрокси-β-фенилпропионовая кислота, характеризуются антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Результаты исследования свидетельствуют о высоком биотехнологическом потенциале эндофитного штамма *Rhizopus sp.* как перспективного источника природных биологически активных веществ, обладающих антимикробной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: *Rhizopus sp.*; *Ziziphora pedicellatum*; вторичные метаболиты; LC–MS/MS; антибактериальная активность; биотехнологический потенциал.

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotda *Ziziphora pedicellatum* Pazij et Vved o‘simligidan ajratib olingan endofit zamburug‘ *Rhizopus sp.* ning ikkilamchi metabolitlarining kimyoviy tarkibi yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi va tandem mass-

ISSN 3030-3907

spektrometriya (LC–MS/MS) usuli yordamida aniqlangan. Tahlil natijasida mikotoksinlar, furokumarinlar, alkaloidlar, fenol kislotalar va glikozidlarni o‘z ichiga olgan bir nechta biologik faol birikmalar guruhi aniqlangan. Aniqlangan metabolitlar orasida ohratoksin A, oksipeutsedanin metanolat, geraklenin va 5-alliloksipsoralen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* hamda o‘smaga xos hujayra liniyalari (HeLa, HepG2, MCF-7) ga qarshi yuqori antibakterial va antitumor faollikni namoyon etgan. Bundan tashqari, gordenin, salitsin va 3,4-digidroksi-β-fenilpropion kislotasi antioksidant va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlari bilan ajralib turgani aniqlandi. Tadqiqot natijalari *Rhizopus sp.* endofit shtammini antimikrob, antioksidant va antitumor faollikka ega tabiiy biologik faol moddalarning istiqbolli manbai sifatida ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: *Rhizopus sp.*, *Ziziphora pedicellatum*, ikkilamchi metabolitlar, LC–MS/MS, antibakterial faollik, biotexnologik potensial.

Abstract. In this study, the chemical composition of secondary metabolites of the endophytic fungus *Rhizopus sp.* isolated from the plant *Ziziphora pedicellatum* Pazij et Vved was determined using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC–MS/MS). The analysis identified several groups of biologically active compounds, including mycotoxins, furocoumarins, alkaloids, phenolic acids, and glycosides. Among the detected metabolites, ochratoxin A, oxypeucedanin methanolate, heraclenin, and 5-allyloxypsoralen exhibited strong antibacterial and anticancer activities against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and cancer cell lines (HeLa, HepG2, MCF-7). Additionally, compounds such as hordenine, salicin, and 3,4-dihydroxy-β-phenylpropionic acid were characterized by antioxidant and anti-inflammatory properties. The results demonstrate that the endophytic strain *Rhizopus sp.* possesses high biotechnological potential as a promising source of natural bioactive substances with antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities.

Keywords: *Rhizopus sp.*, *Ziziphora pedicellatum*, secondary metabolites, LC–MS/MS, antibacterial activity, biotechnological potential.

Введение

В мире всё более остро проявляются проблемы, связанные с глобальными вызовами общественного здравоохранения. С одной стороны, инфекционные заболевания включая новые вирусные инфекции и быстро распространяющиеся антибиотикорезистентные бактериальные штаммы приводят к многочисленным международным чрезвычайным ситуациям. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфекционные заболевания ежегодно становятся причиной более 13 миллионов смертей, что составляет около четверти всех случаев преждевременной смертности [1,2]. Особенно тревожным является рост устойчивости патогенных

ISSN 3030-3907

микроорганизмов к противомикробным препаратам: по прогнозам ВОЗ, к 2050 году число смертей, связанных с антибиотикорезистентными инфекциями, может достичь 10 миллионов в год [3,4]. Эта тенденция представляет собой одну из самых серьёзных угроз для глобального здравоохранения, экономики и продовольственной безопасности [5].

С другой стороны, хронические заболевания, такие как рак, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные патологии, нейродегенеративные и метаболические расстройства, становятся ведущими причинами заболеваемости и смертности. Согласно статистике ВОЗ, онкологические заболевания ежегодно уносят около 10 миллионов жизней, занимая второе место среди всех причин смерти в мире [2].

В этой связи разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств остаётся одной из ключевых задач современной биомедицины. Особое внимание исследователей привлекают природные соединения (natural products, NPs) — низкомолекулярные вещества и метаболиты, продуцируемые животными, растениями, морскими организмами и микроорганизмами, а также эндогенные компоненты человека и животных [6,7]. Около 63,1 % всех зарегистрированных низкомолекулярных лекарственных средств связаны с природными соединениями — будь то препараты, напрямую выделенные из природных источников, их структурные модификации или синтетические аналоги, имитирующие природные фармакофоры [6].

Традиционные методы получения природных соединений, особенно из растительных источников, часто сопровождаются рядом ограничений: низким содержанием активных веществ, истощением природных ресурсов, длительными циклами выделения и низкой производительностью [8]. В связи с этим особую значимость приобретают современные междисциплинарные подходы, направленные на повышение эффективности и устойчивости исследований природных соединений. Эти подходы включают использование биотехнологических и генно-инженерных методов, метаболомики, синтетической биологии и вычислительных технологий, что открывает новые возможности для поиска, оптимизации и промышленного производства биологически активных природных веществ [9-11].

Эндофитные грибы представляют собой перспективную альтернативу в поиске биологически активных соединений [12-14]. Это разнообразная группа микроорганизмов, обитающих внутри тканей растений и находящихся с ними во взаимовыгодных отношениях [15]. Эндофитные грибы способны продуцировать широкий спектр структурно разнообразных природных соединений, обладающих значительным фармакологическим

ISSN 3030-3907

потенциалом, что делает их важным источником при поиске новых лекарственных препаратов. Они синтезируют такие биоактивные соединения, как алкалоиды, терпеноида, флавоноиды и фенольные производные, проявляющие антибактериальные, противогрибковые, противораковые, противовоспалительные, противовирусные и антиоксидантные свойства [16-19]. На сегодняшний день уже разработано и внедрено в практику несколько фармацевтических препаратов, полученных из эндофитных грибов включая **паклитаксел**, **камптотецин** и его производные, а также **подофиллотоксин**, изначально синтезируемые растениями, но впоследствии обнаруженные у их эндофитных симбионтов [20–22].

Гриб *Rhizopus sp.* представляет собой интересный объект для исследования, поскольку он известен своей способностью производить различные биологически активные соединения. Растение *Ziziphora pedicellatum* Pazij et Vved, относящееся к семейству Зигофилловых, также привлекает внимание благодаря своим потенциальным лекарственным свойствам и использованию в традиционной медицине. Целью настоящего исследования является определение химического состава вторичных метаболитов эндофитного гриба *Rhizopus sp*., изолированного из *Ziziphora pedicellatum*. В ходе исследования будут использованы современные аналитические методы для идентификации метаболитов, что позволит оценить их потенциальное применение в фармакологии и биотехнологии.

II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

II.1. Изоляция эндофитных грибов

Растения *Ziziphora pedicellatum* были собраны в Ботаническом саду Академии наук Республике Узбекистана (41.3448° N, 69.3107° E), транспортированы в лабораторию и немедленно обработаны для изоляции эндофитных грибов, как описано ранее [23]. Кратко, стебли и листья растений были промыты в стерильной воде и подвергнуты поверхностной стерилизации в 4% растворе гипохлорита натрия в течение 1 минуты, затем в 70% этаноле в течение 1 минуты и в 1% растворе гипохлорита натрия в течение 2 минут, после чего были промыты в стерильной дистиллированной воде. Поверхностно стерилизованные растительные материалы асептически нарезались на небольшие фрагменты и помещались непосредственно на среду картофельного декстрозного агар (PDA), дополненную 100 мг/л ампициллина, и инкубировались при 25 °C в течение 2 недель. Для проверки эффективности поверхностной стерилизации 200 мкл воды с последнего этапа промывания дополнительно инокулировались на PDA и инкубировались при 25 °C. После инкубации грибы с различной

ISSN 3030-3907

морфологией были выращены на среде PDA и инкубированы в течение недели. Для получения окончательных чистых культур изоляты несколько раз выращивались на PDA.

II.2. Извлечение вторичных метаболитов грибов

Rhizopus sp. вырощен в колбах Эрленмейера объемом 500 мл, каждая из которых содержала 200 мл картофельного декстрозного бульона (PDB). Колбы инкубировались на ротационном шейкере при 28 °C и 150 об/мин в течение 14 дней. После инкубационного периода грибковые культуры подвергались жидкостно-жидкостной экстракции пять раз с равным объемом этилового эфира. Объединенные экстракты были сконцентрированы под сниженным давлением при 40 °C с использованием ротационного испарителя (Heidolph Hei-VAP) для получения высушенного сырого экстракта [23].

II.3. Анализ LC-MS/MS

Анализ жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) сырого экстракта изолята *Rhizopus sp*. был проведен с использованием масс-спектрометра Orbitrap Exploris 120 (Thermo Scientific). Хроматографическое разделение осуществлялось с помощью колонки ACE Excel Super C18 (250 × 4.6 мм; 5 мкм) с подвижными фазами: A (0.1% муравьиная кислота в воде) и B (0.1% муравьиная кислота в метаноле). Программа градиентной элюции была следующей: 0–1 мин: 5% B (изократическое); 1–11 мин: 5–100% B (линейный градиент); 11–13 мин: 95% B (изократическое); 13–15 мин: 5% B (линейный градиент); и 15–16 мин: 5% B (эквилибровка колонки). Анализ проводился в режиме положительной ионизации (H-ESI) с следующими параметрами: статическое напряжение распыла; газ-оболочка: 35 произвольных единиц (Arb); вспомогательный газ: 10 Arb; температура ионного трансферного трубки: 270 °C; и температура парогенератора: 375 °C. Полносканированные спектры MS (разрешение: 60,000) были получены в диапазоне m/z 100–1600, после чего проводились зависимые от данных сканирования MS/MS (разрешение: 15,000) для 4 предшествующих ионов. Сырые файлы данных были преобразованы в формат mzML с помощью MSConvert (ProteoWizard) и проанализированы с использованием MZmine3 (v4.4.3) [24]. Данные масс-спектрометрии были размещены на веб-платформе Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS) для молекулярного сетевого анализа [25]. Сеть была визуализирована с использованием Cytoscape (v3.10.3) [26], и аннотации метаболитов были присвоены на основе сравнений со спектральными библиотеками.

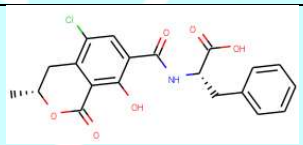
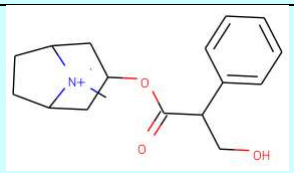
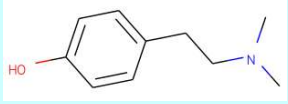
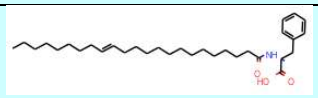
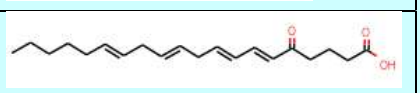
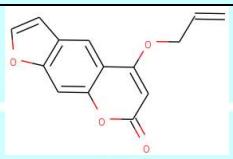
III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ISSN 3030-3907

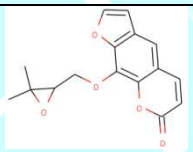
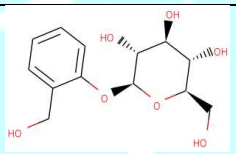
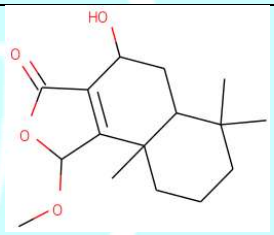
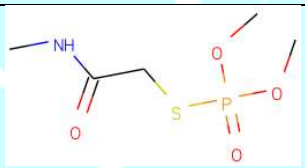
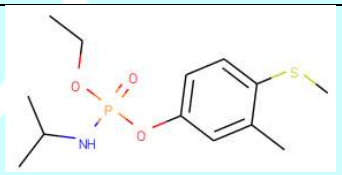
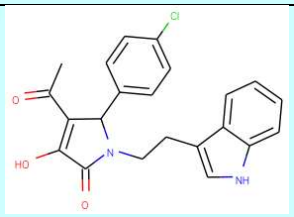
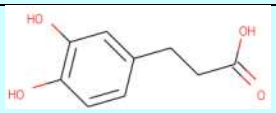
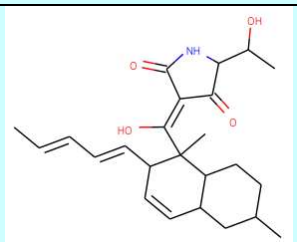
Гриб *Rhizopus sp*. был подвергнут анализу вторичных метаболитов с использованием высокочувствительного метода LC–MS/MS. Этот анализ позволил выявить широкий спектр вторичных метаболитов, обладающих потенциальной биологической активностью. Среди обнаруженных соединений были различные фенольные производные, алкалоиды и другие низкомолекулярные метаболиты, которые могут способствовать антибактериальным и противоопухолевым свойствам исследуемого штамма. Полный список идентифицированных соединений представлен в таблице ниже.

Таблица 1.

Компоненты этилацетатного экстракта *Rhizopus sp*.

№	Соединения	Класс	Фимические структуры определённых соединений
1	Охратоксин А	Кумарины	
2	Оксипеуцеданин метанолат	Кумарины	
3	Атропин метилбромид	Не определено	
4	Горденин	Тирозиновые алкалоиды	
5	Фен-С23:1	Жирные кислоты	
6	5-Оксо-6E,8Z,11Z,14Z-эйкозатетраеновая кислота	Жирные кислоты	
7	5-Аллилоксипсорален (5-Allyloxypsoralen)	Кумарины	

ISSN 3030-3907

8	Геракленин	Кумарины	
9	Салицин	Фенольные кислоты	
10	4-hydroxy-1-methoxy-6,6,9a-trimethyl-4,5,5a,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[e][2]benzofuran-3-one	Сесквитерпеноиды	
11	Ометоат	Не определено	
12	Фенамифос	Алкалоиды	
13	3-Ацетил-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-индол-3-илэтил)-5-оксо-3-пирролин	Алкалоиды	
14	3,4-Дигидрокси-бета-фенилпропионовая кислота	Фенилпропаноиды	
15	(3Z)-3-[[1,6-диметил-2-[(1E,3E)-пента-1,3-диенил]-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-2H-нафталин-1-ил]-гидроксиметилиден]-5-(1-гидроксиэтил)пирролидин-2,4-дион	Циклические поликетиды	

Охратоксин А (ОТА) — это микотоксин, продуцируемый видами *Aspergillus* и *Penicillium*, который, несмотря на высокую токсичность,

ISSN 3030-3907

проявляет интересные биологические свойства, включая антибактериальную и противоопухолевую активность. В низких концентрациях ОТА способен ингибировать синтез белка у бактерий, действуя как конкурентный аналог фенилаланина, что приводит к подавлению роста таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Кроме того, в ряде исследований показано, что ОТА может индуцировать апоптоз и окислительный стресс в опухолевых клетках, например, *HeLa* и *HepG2*, что проявляется в снижении их пролиферации. Однако при длительном или высоком воздействии охратоксин А проявляет выраженные нефротоксические и канцерогенные свойства, вызывая повреждение ДНК и повышая риск развития рака почек и печени, что делает его биологическое действие двойственным и противоречивым [27-29].

Оксипеуцеданин метанолат — это природное соединение из класса фурокумаринов, выделенное из растений семейства зонтичных (*Apiaceae*), таких как *Peucedanum praeruptorum*, *Angelica dahurica* и *Prangos pabularia*. Это вещество проявляет широкий спектр биологической активности, включая выраженные антибактериальные и противоопухолевые свойства. В отношении микроорганизмов оксипеуцеданин метанолат ингибирует рост таких патогенов, как *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, воздействуя на процессы синтеза клеточной стенки и репликации ДНК. Кроме того, он способен индуцировать апоптоз и окислительный стресс в опухолевых клетках, что приводит к снижению их пролиферации и жизнеспособности. Благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам оксипеуцеданин метанолат рассматривается как перспективный природный кандидат для разработки новых противомикробных и противораковых препаратов [30-32].

Атропин метилбромид (Atropine methyl bromide) — производное алкалоида атропина, обладающее выраженными холинолитическими свойствами. В литературе отсутствуют данные о выраженной антибактериальной или противоопухолевой активности данного соединения; его действие в основном связано с блокадой мускариновых рецепторов [33].

Горденин (Hordenine) — алкалоид, выделяемый из ячменя (Hordeum vulgare). Он проявляет умеренную антибактериальную активность против Staphylococcus aureus и Escherichia coli, ингибируя рост клеток за счёт нарушения клеточного дыхания и метаболизма. Кроме того, в некоторых исследованиях отмечен слабый цитотоксический эффект против раковых клеток, что делает горденин потенциальным кандидатом для разработки мягко действующих антибактериальных средств [34-36].

ISSN 3030-3907

5-Оксо-6E,8Z,11Z,14Z-эйкозатетраеновая кислота (5-oxo-6E,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenoic acid) — метаболит арахидоновой кислоты, участвующий в воспалительных реакциях. Хотя он не обладает выраженными антибактериальными свойствами, известно, что он модулирует активность опухолевых клеток через сигнальные пути, связанные с окислительным стрессом [37-38].

5-Аллилоксипсорален (5-Allyloxypsoralen) — производное фурокумарина, выделяемое из растений рода Angelica и Psoralea. Обладает выраженной антибактериальной активностью, особенно против грамположительных бактерий. Также проявляет противоопухолевую активность, индуцируя апоптоз и повреждение ДНК под воздействием ультрафиолетового света. Используется в исследованиях фотохимиотерапии (PUVA-терапия) [39].

Геракленин (Heraclenin) — фурокумарин, выделяемый из растений рода Heracleum. Обладает антибактериальными свойствами, подавляя рост Staphylococcus aureus и Bacillus subtilis [40]. Также показана умеренная цитотоксическая активность против клеточных линий рака печени (HepG2), что связывают с его способностью вызывать оксидативный стресс и апоптоз.

Салицин (Salicin) — фенольный гликозид, содержащийся в коре ивы (Salix spp.). Известен своими противовоспалительными и анальгезирующими свойствами. В некоторых исследованиях показана его слабая антибактериальная активность и потенциальное противоопухолевое действие за счёт ингибирования сигнальных путей NF-κB и COX-2 [41].

3-Ацетил-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-индол-3-илэтил)-5-оксо-3-пирролин — синтетическое производное с индольным фрагментом. Предположительно обладает выраженной цитотоксической активностью против опухолевых клеток, включая линии HeLa и MCF-7, за счёт индукции апоптоза. Также может проявлять антибактериальные свойства благодаря наличию хлорфенильной группы [42].

3,4-Дигидрокси-бета-фенилпропионовая кислота (3,4-Dihydroxy-beta-phenylpropionic acid) — фенольная кислота, известная как метаболит кверцетина и других флавоноидов. Обладает антиоксидантными, антибактериальными и умеренными противораковыми свойствами, защищая клетки от окислительного стресса [43-44].

Из приведённых данных можно сделать вывод, что штамм *Rhizopus sp*. обладает высоким биотехнологическим потенциалом. Следовательно, дальнейшее изучение данного штамма может привести к созданию нового перспективного технологического источника для получения природных биологически активных веществ.

ISSN 3030-3907

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ биологически активных соединений, продуцируемых штаммом *Rhizopus sp.*, показал, что данный гриб обладает значительным биотехнологическим потенциалом. Среди выявленных метаболитов обнаружены различные химические классы — микотоксины, фурокумарины, алкалоиды, фенольные кислоты и гликозиды, которые характеризуются разнообразной биологической активностью. Такие соединения, как охратоксин А, оксипеуцеданин метанолат, геракленин и 5-аллилоксипсорален, проявляют выраженные антибактериальные и цитотоксические свойства, особенно в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и опухолевых клеточных линий (HeLa, HepG2, MCF-7). Другие вещества, включая горденин, салицин и 3,4-дигидрокси-β-фенилпропионовую кислоту, обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что расширяет спектр биологических эффектов метаболитов *Rhizopus sp.*

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о способности штамма *Rhizopus sp.* синтезировать широкий набор природных соединений с антимикробной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью. Это делает его перспективным источником для биотехнологического получения фармакологически ценных веществ природного происхождения. Дальнейшее изучение путей биосинтеза и оптимизация условий культивирования данного штамма могут способствовать созданию новых биопрепаратов и лекарственных средств на его основе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization (WHO). (2023). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2023. Geneva: WHO. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240077502

2. Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet, 399(10325), 629–655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

3. de Kraker, M. E. A., Stewardson, A. J., & Harbarth, S. (2016). Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? PLoS Medicine, 13(11), e1002184. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184

4. Antimicrobial Resistance Collaborators. (2023). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a comprehensive analysis. The Lancet, 402(10419), 2232–2251. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02058-6

ISSN 3030-3907

5. World Health Organization (WHO). (2019). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. Geneva: WHO. Available at: https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis
6. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019. Journal of Natural Products, 83(3), 770–803. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285
7. Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Supuran, C. T., & International Natural Product Sciences Taskforce. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nature Reviews Drug Discovery, 20(3), 200–216. https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z
8. Bérdy, J. (2012). Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. Journal of Antibiotics, 65(8), 385–395. https://doi.org/10.1038/ja.2012.27
9. Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., & Quinn, R. J. (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. Nature Reviews Drug Discovery, 14(2), 111–129. https://doi.org/10.1038/nrd4510
10. Shen, B. (2015). A new golden age of natural products drug discovery. Cell, 163(6), 1297–1300. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.031
11. Lahlou, M. (2013). The success of natural products in drug discovery. Pharmacology & Pharmacy, 4(3), 17–31. https://doi.org/10.4236/pp.2013.43A003
12. Strobel, G. A. (2018). Endophytes as sources of bioactive products. Microbes and Infection, 20(10), 560–568. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.01.002
13. Venugopalan, A., & Srivastava, S. (2015). Endophytes as in vitro production platforms of high value plant secondary metabolites. Biotechnology Advances, 33(6), 873–887. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.07.004
14. Gouda, S., Das, G., Sen, S. K., Shin, H.-S., & Patra, J. K. (2016). Endophytes: A treasure house of bioactive compounds of medicinal importance. Frontiers in Microbiology, 7, 1538. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01538
15. Hardoim, P. R., van Overbeek, L. S., & van Elsas, J. D. (2008). Properties of bacterial endophytes and their proposed role in plant growth. Trends in Microbiology, 16(10), 463–471. https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.07.008
16. Nicoletti, R., & Fiorentino, A. (2015). Plant bioactive metabolites and drugs produced by endophytic fungi of Spermatophyta. Agriculture, 5(4), 918–970. https://doi.org/10.3390/agriculture5040918
17. Mousa, W. K., & Raizada, M. N. (2013). The diversity of anti-microbial secondary metabolites produced by fungal endophytes: An interdisciplinary perspective. Frontiers in Microbiology, 4, 65. https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00065

ISSN 3030-3907

18. Savi, D. C., Shaaban, K. A., & Pupo, M. T. (2019). Fungal endophytes: Sources of natural products and perspectives for biotechnological use. Current Opinion in Biotechnology, 59, 15–23. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.02.003
19. Chandra, S. (2012). Endophytic fungi: Novel sources of anticancer lead molecules. Applied Microbiology and Biotechnology, 95(1), 47–59. https://doi.org/10.1007/s00253-012-4128-7
20. Strobel, G., Daisy, B., Castillo, U., & Harper, J. (2004). Natural products from endophytic microorganisms. Journal of Natural Products, 67(2), 257–268. https://doi.org/10.1021/np030397v
21. Puri, S. C., Verma, V., Amna, T., Qazi, G. N., & Spiteller, M. (2005). An endophytic fungus from Taxus wallichiana and its taxol production. FEMS Microbiology Letters, 251(2), 291–297. https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.08.023
22. Shweta, S., Zuehlke, S., Ramesha, B. T., Priti, V., Kumar, P. M., Ravikanth, G., et al. (2010). Endophytic fungal strains of Fusarium solani, from Apodytes dimidiata E. Mey. ex Arn (Icacinaceae), produce camptothecin, 10-hydroxycamptothecin and 9-methoxycamptothecin. Phytochemistry, 71(1), 117–122. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.09.029
23. Eshboev, F.; Karakozova, M.; Abdurakhmanov, J.; Bobakulov, K.; Dolimov, K.; Abdurashidov, A.; Baymirzaev, A.; Makhnyov, A.; Terenteva, E.; Sasmakov, S.; et al. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Secondary Metabolites of Endophytic Fungi Isolated from the Medicinal Plant Hyssopus Officinalis. Antibiotics 2023, 12, 1201.
24. Schmid, R.; Heuckeroth, S.; Korf, A.; Smirnov, A.; Myers, O.; Dyrlund, T.S.; Bushuiev, R.; Murray, K.J.; Hoffmann, N.; Lu, M.; et al. Integrative Analysis of Multimodal Mass Spectrometry Data in MZmine 3. Nat. Biotechnol. 2023, 41, 447–449.
25. Wang, M.; Carver, J.J.; Phelan, V.V.; Sanchez, L.M.; Garg, N.; Peng, Y.; Nguyen, D.D.; Watrous, J.; Kapono, C.A.; Luzzatto-Knaan, T.; et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with global natural products social molecular networking. Nat. Biotechnol. 2016, 34, 828–837.
26. Shannon, P.; Markiel, A.; Ozier, O.; Baliga, N.S.; Wang, J.T.; Ramage, D.; Amin, N.; Schwikowski, B.; Ideker, T. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res. 2003, 13, 2498–2504.
27. Creppy EE, Lugnier A, Fasiolo F, Heller K, Röschenthaler R, Dirheimer G. In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by ochratoxin A. Chem Biol Interact. 1979;24(2):257–261.

ISSN 3030-3907

28. Creppy EE, Röschenthaler R, Dirheimer G. Inhibition of protein synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. Food Chem Toxicol. 1984;22(11):883–886.
29. Ding L, et al. Ochratoxin A: Overview of Prevention, Removal, and Toxicity. Toxins. 2023;15(9):565.
30. Park SH, Hong J-Y, Park HJ, Lee SK. The antiproliferative activity of oxypeucedanin via induction of G_2/M phase cell cycle arrest and p53-dependent MDM2/p21 expression in human hepatoma cells. Molecules. 2020;25(3):501.
31. Mottaghipisheh J, et al. Oxypeucedanin: Chemotaxonomy, isolation, and bioactivities. Plants. 2021;10(8):1577.
32. Kaya HO, et al. Electrochemical profiling of natural furanocoumarins: DNA interaction dynamics of oxypeucedanin and prantschimgin. ADMET DMPK. 2024;12(2):319–334.
33. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. Ophthalmology. 2022 Mar;129(3):322-333. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.10.016. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34688698.
34. Vidyavarsha SJ, et al. In-vitro antibacterial activity of andrographolide and hordenine. J Vet Anim Sci. 2022;53:407–412.
35. Zhang X, et al. Hordenine protects against LPS-induced acute lung injury. Front Pharmacol. 2021;12:712232.
36. Xu Z, et al. Beneficial effects of hordenine on ulcerative colitis. Molecules. 2023;28(6):2834.
37. Grant GE, Rokach J, Powell WS. 5-Oxo-ETE and the OXE receptor. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2009 Sep;89(3-4):98-104. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2009.05.002. Epub 2009 May 18. PMID: 19450703; PMCID: PMC2906239.
38. O'Flaherty JT, Rogers LC, Paumi CM, Hantgan RR, Thomas LR, Clay CE, High K, Chen YQ, Willingham MC, Smitherman PK, Kute TE, Rao A, Cramer SD, Morrow CS. 5-Oxo-ETE analogs and the proliferation of cancer cells. Biochim Biophys Acta. 2005 Oct 1;1736(3):228-36. doi: 10.1016/j.bbalip.2005.08.009. Epub 2005 Aug 30. PMID: 16154383.
39. Tanew A, Ortel B, Rappersberger K, Hönigsmann H. 5-Methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. Bioavailability, phototoxicity, and clinical efficacy in psoriasis of a new drug preparation. J Am Acad Dermatol. 1988 Feb;18(2 Pt 1):333-8. PMID: 3279089.
40. V. P. Santhana Krishnan, G. Karthikeyan, P. Janaki, B. Poonkodi, R. Sathya, Isolation of Heraclenin from Aegle marmelos correa and Screening for its Antimicrobial Activity Through in vitro & in silico Studies, The Natural Products

ISSN 3030-3907

Journal; Volume 6, Issue 2, Year 2016, DOI: 10.2174/2210315506999160510125407

41. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and Safety of White Willow Bark (Salix alba) Extracts. Phytother Res. 2015 Aug;29(8):1112-6. doi: 10.1002/ptr.5377. Epub 2015 May 22. PMID: 25997859.

42. Mo, X.; Rao, D.P.; Kaur, K.; Hassan, R.; Abdel-Samea, A.S.; Farhan, S.M.; Bräse, S.; Hashem, H. Indole Derivatives: A Versatile Scaffold in Modern Drug Discovery—An Updated Review on Their Multifaceted Therapeutic Applications (2020–2024). Molecules 2024, 29, 4770. https://doi.org/10.3390/molecules29194770

43. Li R, Xie L, Li L, Chen X, Yao T, Tian Y, Li Q, Wang K, Huang C, Li C, Li Y, Zhou H, Kaplowitz N, Jiang Y, Chen P. The gut microbial metabolite, 3,4-dihydroxyphenylpropionic acid, alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury via mitigation of macrophage pro-inflammatory activity in mice. Acta Pharm Sin B. 2022 Jan;12(1):182-196. doi: 10.1016/j.apsb.2021.05.029. Epub 2021 Jun 1. PMID: 35127379; PMCID: PMC8799880.

44. Catalán, M.; Ferreira, J.; Carrasco-Pozo, C. The Microbiota-Derived Metabolite of Quercetin, 3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid Prevents Malignant Transformation and Mitochondrial Dysfunction Induced by Hemin in Colon Cancer and Normal Colon Epithelia Cell Lines. Molecules 2020, 25, 4138. https://doi.org/10.3390/molecules25184138

ISSN 3030-3907