

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIY VA O'RTA MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI

FARG'ONA DAVLAT UNIVERSITETI

TABIIY FANLAR FAKULTETI

KIMYO KAFEDRASI

Qo'lyozma huquqida

UDK 660661727

5A140 501-KIMYO (yo'nalishlar bo'yicha) mutaxassisligi

Magistrant Ismoilov Mirzohidning

INULA HELENIUM O'SIMLIGINI KIMYOVIY TARKIBINI TADQIQ ETISH

mavzusida magistr akademik darajasini olish uchun yozgan

DISSERTATSIYASI

Ilmiy rahbar, K.f.d., professor:

_____Ibragimov.A.A

F a r g' o n a - 2020.

Mundarija

	Kirish.	5
1- bob.	Adabiyotlar tahlili .	11
1.1.	<i>Inula helenium</i> o'simligini umumiy tavsifi.	11
1.1.1.	Qora andiz turkumi o'simligini turlari va ularning tarqalish ariallari.	11
1.1.2.	<i>Inula helenium</i> o'simligini botanik tavsifi.	11
1.2.	<i>Inula</i> spp.o'simliklardan ajratib olingan biologik faol ikkilamchi metabolitlar.	15
1.2.1.	Eudesmanolidlar.	15
1.2.2.	Gvayanolidlar.	16
1.2.3.	Pseudogvayanolidlar.	17
1.2.4.	Germakranolidlar.	19
1.2.5.	Ksantanolidlar.	20
1.2.6.	Dimer seskviterpenlar.	21
1.2.7.	Flavonoidlar.	22
1.2.8.	Boshqa birikmalar.	22
1.3.	Biologik va farmakologik xususiyatlari.	27
1.3.1.	O'smaga qarshi/sitotoksik faollik.	29
1.3.2.	Yallig'lanishga qarshi faollik.	33
1.3.2.1.	NO ingibirlash.	34
1.3.2.2.	Araxidon kislotasi yo'liga ta'siri.	36
1.3.2.3.	Transkripsiya omillariga ta'siri / genni ekspressiyasi.	38
1.3.3.	Mikrobga qarshi faollik.	40
1.3.3.1.	Virusga qarshi faollik.	40
1.3.3.2.	Zamburug'ga qarshi faollik.	40
1.3.3.3.	Antibakterial faollik.	41

1.3.3.4.	Antiprotozoal faollik.	42
1.3.4.	Antidiyabetik faollik.	42
1.3.5.	Insektisid/larvitsid/akaritsid faollik.	42
1.3.6.	Boshqa ta'sirlar.	43
1.3.7.	Qora andiz turlarini xalq tabobatida, hamda tibbiyotda qo'llanilishi.	43
2-bob.	Olingan natijalar va adabiyot ma'lumotlarning qiyosiy tahlili	45
2.1.	<i>Inula helenium</i> o'simligini botanik tavsifi.	45
2.2.	<i>Inula helenium</i> o'simligidan ajratib olingan alkaloidlarni tuzilishini usbotlash.	46
2.3.	<i>Inula helenium</i> o'simligini sifat analizi va. ekstraksiyadan olingan aralashmasini bo'lish natijalari.	55
3-bob.	Tajribaviy qism.	58
3.1.	Umumiy ko'rsatmalar.	58
3.2.	Quyi molekulyar bioregulyatorlaning sifat analizi.	59
3.3.	Alkaloidlar yig'indisini ajratib olish usullari. Miqdoriy analizi.	61
	Xulosa va tavsiyalar	66
	Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.	67

Qisqartma so'zlar.

^1H NMR	proton nuclear magnetic resonance
^{13}C NMR	carbon-13 nuclear magnetic resonance
CIMS	chemical ionization mass spectrometry
HRESIMS	high-resolution electron impact mass spectroscopy
COSY	Correlation spectroscopy
1-D NMR	one-dimensional nuclear magnetic resonance
2-D NMR	two-dimensional nuclear magnetic resonance
ECD	electronic circular dichroism
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
HSQC	Heterocorrelation single-quantum spectroscopy
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum correlation
HMBC	Heterocorrelation multiple-bonding spectroscopy
HRCIMS	High-resolution chemical ionization mass spectrometry
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
EC ₅₀	half maximal effective concentration
LD ₅₀	lethal dose 50 percent
GST	glutatyon S-transferaza
QR	quinonereduktaza
DOX	doksorubitsin

Kirish.

Bizga ma'lumki, o'simliklar olamining ahamiyati, tirik tabiat uchun benihoya katta. Ta'kidlash joizki keyingi yillarda o'simliklar olamining insonlar hayotidagi roli tobora ortib bormoqda. Birgina farmatseftik nuqtai nazaridan oladigan bo'lsak, dunyo miqyosida 1500 dan ortiq dorivor o'simliklardan keng foydalanilmoqda. Yurtimiz florasining asosiy qismini tog'li hududlarda tarqalgan o'simliklar tashkil etganligi uchun, bu yerda tarqalgan dorivor o'simliklar ham son jihatidan ustunlik qiladi. Qadimda rim shifokori Klavdiy Galen tabiiy usulda dori vositalaridan foydalanganligi ma'lum bo'lsa X-XI asrda yurtimiz olimlari tomonidan juda ko'p olimlar ham o'z hissalarini qo'shishgan. Xalq tabobatimizda Abu Ali ibn Sino davriga borib taqaladigan chuqur dunyoviy ildizlar mavjud bo'lsa keyinchalik XX- asrga kelib Kimyo faning rivojlanishi qatorida bir qator O'zbek olimlarimiz Osimliklarning kimyoviy tarkibini organish va ularni ajratib olishga o'z xissasini qo'shishdi. Bunga misol qilib birgina Markaziy Osiyodagi o'simliklar tarkibidan 800 ga yaqin alkaloidlarni ajratib olgan olim Akademik . S.Y.Yunusovni misol keltirishimiz mumkin. Bugungi kunda Respublikamizda xalq tabobati tizimi qonuniylashtirilgan. Bizning yurtimiz dorivor o'simliklarga boy. Mahalliy floraqa mansub 4.3 mingdan ortiq o'simliklarning 750 turi dorivor hisoblanib, ulardan 112 turi ilmiy tibbiyotda foydalanish uchun ro'yxatga olingan, shundan 70 turi farmasevtika sanoatida faol qo'llanib kelinmoqda. Shu munosabat bilan O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 10 aprelda qabul qilingan "Yovvoyi holda o'suvchi dorivor o'simliklarni muhofaza qilish, madaniy holda yetishtirish, qayta ishlash va mavjud resurslardan oqilona foydalanish chora tadbirlari to'g'risida"gi qarori juda dolzarbdir[1].

Ushbu Qarorda dorivor o'simliklarni yetishtirish va qayta ishlashni yanada rivojlantirish, sohaning eksport salohiyatini oshirish, shuningdek, ushbu sohada ta'lim, fan va ishlab chiqarish jarayonlarini birlashtirish zarurati belgilab qo'yilgan. 2020 yil 1 maydan boshlab dorivor o'simliklarni yetishtirish, saqlash, birlamchi

yoki chuqur qayta ishlash uchun klasterlar yaratish, shuningdek, dorivor o'simliklarni yetishtirish bo'yicha hududlarni ixtisoslashtirish ishlari belgilab berilgan. Davlatimiz rahbari Sh.M.Mirziyoev tomonidan taklif etilgan klaster tizimi o'zining hozirgi globallashuv davrida va bozor iqtisodiyoti talablari asosida, har bir imkoniyatdan to'liq va samarali foydalanib jahon bozoriga raqobatbardosh mahsulotlarni yetkazib berish agrar sektorda, jumladan paxtani yetishtirishdan to uni kompleks qayta ishlab, tayyor mahsulot sifatida yengil sanoat mahsulotlari, oziq ovqat sanoati mahsulotlari (paxta yog'i va undan tayyorlanadigan mahsulotlar) hamda chorvachilik uchun ozuqa (har xil yemlar, premiksalar) ishlab chiqarish imkoniyatlarini keskin oshirib, agrar sohada yangi tizim klaster tizimi yaratilganini e'tirof etish kerak. Qarorda qo'yilgan vazifalar tashkil etilayotgan klasterlar oldiga dorivor o'simliklarni yetishtirish, saqlash, dastlabki va chuqur qayta ishlash hisobiga turli xil xalq tabobatida, sog'liqni saqlash tizimida ishlatiladigan dori preparatlarini yaratish, ishlab chiqarish va importdan kirib kelayotgan shu yo'nalishdagi preparatlarni o'rnini ma'lum hajmda egallash va eksport qilish imkoniyatini yaratadi. Qarorda shu yilning 1 iyunidan tayyor mahsulotni sotish bo'yicha klasterlar oldiga qo'yilgan vazifalar "Dorivor o'simliklar" deb nomlangan yangi sanoat yo'nalishini yaratadi.

Hozirgi davrda tibbiyotda qo'llaniladigan dori-darmonlarning qariyb 40-47 % o'simlik xomashyolaridan olinadi. O'simliklar murakkab tuzilishiga ega bo'lgan jonli tabiiy kimyoviy laboratoriya bo'lib, oddiy noorganik modalardan murakkab organik moddalar yoki birikmalarni yaratish qobiliyatiga ega. Dorivor o'simliklarning quritilgan o'ta, kurtagi, ildizi, ildizpoyasi, tuganagi, piyozi, po'stlog'i, bargi, guli, g'unchsi, mevasi (urug'i), danagi, sharbati, qiyomi, toshchoyi, efir moyi va boshqa(lar)dan dori-darmon tarzida foydalaniladi. Dorivor o'simliklarni 2 xil tasniflash qabul qilingan: 1) ta'sir qiluvchi moddalarning tarkibiga qarab – alkaloidli, glikozidli, efir moyli, vitaminli va boshqa(lar), 2) farmakologik ko'rsatkichlariga qarab – tinchlantiruvchi, og'riq qoldiruvchi, uxlatuvchi, yurak-tomir tizimiga ta'sir qiluvchi, markaziy nerv tizimini

qo'zg'atuvchi, qon bosimini pasaytiruvchi va boshqalar. Dorivor o'simliklarning ta'sir etuvchi moddalari alkaloidlar, turli glikozidlar (antraglikozidlar, yurakka ta'sir etuvchi glikozidlar, saponinlar va boshqa(lar)), flavonoidlar, kumarinlar, oshlovchi va shilliq moddalar, efir moylari, vitaminlar, bo'yoq moddalar, fermentlar, fitonsidlar, kraxmal, oqsillar, polisaxaridlar, azotli moddalar, moy hamda moy kislotalari va boshqa(lar) birikmalar bo'lishi mumkin. Odamlar qadim zamonlardan tabiat nematlaridan foydalana boshlaganidan buyon dorivor o'tlardan kasalliklarni davolashda foydalanib kelganlar. Bundan 3-4 ming yil ilgari Hindiston, Xitoy, Qadimiy Misr mamlakatlarida shifobaxsh o'simliklar haqida ma'lumotlar beruvchi asarlar yozilgan. Sharqda, xususan, O'rta Osiyo xalq tabobatida dorivor o'simliklardan foydalanib davolash o'zining qadimiy an'analariга ega. Shifobaxsh o'simliklardan tibbiy maqsadlarda foydalanish borasida Abu Ali Ibn Sinoning «Al-Qonun» asarida 476 ga yaqin o'simlikning shifobaxsh xususiyatlari va ularni ishlatish usullari to'g'risida ma'lumotlar keltiriladi. Hoz. vaqtda dorivor o'simliklarning turi ko'payib, xalq tabobati shifobaxsh o'simliklar bilan boyigan. Dorivor o'simliklardan ko'proq, anor, achchiqmiya, bodom, do'g'buy, dorivor gulxayri, yong'oq, jag'-jag', zubtutum, isiriq, itburun, omonqora, pista daraxti, sachratqi, choyo't, shildirbosh, shirinmiya, shuvoq, yantoq, yalpiz, kiyiko't, tog'rayhon, qizilcha, qoqio't va boshqa(lar) tarqalgan. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti an'anaviy tibbiyotning asosiy tarkibiy qismlarini quyidagicha aniqlaydi: o'simlik dori darmonlari va boshqa tabiiy vositalar bilan davolash; akupunktur va manual terapiya. Sog'liqni saqlash tizimidagi an'anaviy tibbiyot allaqachon dunyoning bir qator mamlakatlarida, ayniqsa Osiyo mamlakatlarida muhim rol o'ynaydi.

Mavzuning dolzarbligi. Hozirgi vaqtda inson salomatligini saqlash uchun tabiiy boyliklardan unumli foydalanish muhim ahamiyat kasb etadi. Hozirgi rivojlanish asrida insonlar tibbiy ehtiyojlarini qondirish uchun shunday tabiiy boyliklarimiz qatoriga kiradigan o'simliklardan oqilona foydalanib ularning kimyoviy va tabiiy

xususiyatlaridan foydalanishimiz kerak. Yurtimizda keng tarqalgan o'simliklarni dorivorlik xususiyatini aniqlab ulardan tabiiy ,sifatli va arzon dori vositalari tabobatda qo'llanib kelingan. Keyingi 30- 40 yil ichida sintetik kimyo kuchli rivojlangan, sintez yo'li bilan juda ko'plab yangi va yaxshi samara beradigan, kuchli tasir etuvchi dori moddalar yaratilgan bo'lishiga qaramay, butun dunyo mamlakatlarida, shu jumladan, kimyo sanoati yaxshi taraqqiy etgan davlatlarda ham dorivor o'simliklarga bo'lgan qiziqish yanada kuchaydi. Chunki uzoq vaqt davomida muntazam ravishda turli sintetik dori preparatlarini istemol qilish organizm stukturasi va funktsiyasini turli xildagi buzilishlarga olib kelishi hozirgi kunda ma'lum bo'ldi. Bunga tibbiyot amaliyotida misollar ko'p. Masalan, sintetik uxlatuvchi dorilarni ko'p qo'llash natijasida bolalarni mayib bo'lib tug'ilishi, qator boshqa sintetik dori preparatlar saraton kasalligini keltirib chiqarishi yoki antibiotiklarni uzoq ishlatish natijasida mikoz kasalligining kelib chiqishi va boshqalar shular jumlasidandir. Shuning uchun aks tahsir ko'rsatmaydigan dorivor preparatlarni ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etadi. Bunday dori vositalar asosan, o'simliklar tarkibidan olinadi. Shu jihatdan olganda o'simliklar tarkibidagi fiziologik faol moddalarni o'rganish hozirgi kunda dolzarb masalalardan biri hisoblanadi. **Xalq tabobotida qo'llanilishi** Qora andizning quritilgan kesmasidan tayyorlangan kukun, balg'am ko'chiruvchi dori sifatida hamda me'da va ichak kasalliklarida ishlatiladi. Qora andizdan aholi juda keng miqyosida foydalanmoqda. Qora andizdan tayyorlangan kukundan aholi asosan hazm qiluvchi va oshqozon-ichak trakti kasalliklariga qarshi vosita sifatida foydalanishadi. O'simlikni kimyoviy tahlil qilish uni tarkibida ko'plab biologik faol birikmalar borligini ko'rsatdi. Shu maqsadda o'simlik tarkibidagi modda larni o'rganish va ulardan turli xil , hozirgi zamon talabiga javob beradigan dori vositalarini tayyorlash muhim ahamiyat kasb etadi.

Tadqiqot ob'ekti va predmeti. *Inula helenium* o'simligi va uni tarkibidagi tabiiy birikmalarlar.

Tadqiqot maqsadi va vazifalari. Bizning ilmiy izlanishimiz qora andiz (*Inula helenium*) o'simligini kimyoviy tarkibini o'rganishni o'z oldimizga maqsad qilib qoydik. Olingan tajriba ma'lumotlarini adabiy ma'lumotlar bilan solishtirib, o'simlik kimyoviy tarkibini ekologo-geografik sharoitlarga ko'ra qanday o'zgarayotganligi haqida so'z yuritishi mumkin. Atrof muxitga zarar yetkazmagan xolda tabiiy boyliklarimizdan oqilona foydalanish zamonamizning dolzarb muammolaridan biridir. Bu nuqtai nazardan qora andiz tarkibidagi kimyoviy moddalardan foydalanish kelajakda yuqori samarali natijalarga keltiradi. Ushbu maqsadlarni amalga oshirish uchun quyidagi vazifalar belgilandi:

- mavzuga oid adabiyotlarni jamlash va ular bilan tanishish va bayon etish;
- adabiyot ma'lumotlariga asoslangan holda *Inula helenium* tarkibidagi Taniy birikmalarni aniqlashga doir tajribalar o'tkazish va o'simlik ekstraksiyasini amalga oshirish;
- olingan moddalar aralashmasini yupqa qatlamli xromatografiyasi va kolonkali xromatografiya usullari bilan o'rganish.
- tajriba natijalarini tahlil qilish va adabiyot ma'lumotlari bilan solishtirish.

Tadqiqotning **ilmiy yangiligi** quyidagilardan kelib chiqadi. Tabiatni qonuniyatlaridan ma'lumki o'simliklarni bir xil tur va turkumlari turli joylarda, har xil iqlim sharoitlarida o'zgacha biosintez zanjiriga ega bo'lishi mumkin. Buni ko'plab ilmiy-tadqiqotlar asosida, minglab ma'lumotlarni umumlashtirgan holda akademik Sobir Yunusov kashf qilgan. Bizning izlanishlarimiz ham ushbu qonuniyatni tasdiqladi. Yangi joydan terilgan qora andiz o'simligi uglevodlar manbasi ekanligi ko'rsatiladi.

Tadqiqot natijalarining nazariy va amaliy ahamiyati shundaki uni bajarayotgan va xabardor bo'layotgan talabalar Respublikada shakllangan hamda dunyo ilmiy hamjamiyatida o'z nufuzli o'rniga ega bo'lgan bioorganik kimyo sohasidagi ilmiy tadqiqotlardan boxabar bo'lishlari, ma'lum darajada ko'nikmalar hosil qilishlari.

Ish tuzilmasining tavsifi. Dissertatsiya 78 betda bayon etilgan bo'lib, kirish qismi, 3 bob, xulosalar va 101 nomdagi foydalanilgan ro'yxatidan iborat.

1-Bob. Adabiyotlar sharhi.

1.1. *Inula helenium* o'simligini umumiy tavsifi.

1.1.1. Qora andiz turkumi o'simligini turlari va ularning tarqalish ariallari.

Andiz (*Inula*) o'simligi Qoqidoshlar(*Astaraceae*) oilasiga mansub Ko'p yillik o'simlik. 100 ga yaqin turi mavjud . Andiz asosan Yevropa, Osiyo va Afrikada tarqalagan,O'zbekistonda 9 ta turi uchraydi. Bo'ydor andiz, Qora andiz(*Inula helenium*) va sarig' andiz (*Inula grandis*) turlari ko'proq tarqalgan. Bundan tashqari yer yuzi bo'ylab turli qit'alarda *Inula britanica*, *Inula germanica*, *Inula ensifolia*, *Inula spiaefolia*, *Inula salenica* kabi turlari ham ko'p tarqalgan[2,3].

1.1.2.*Inula helenium* o'simligini botanik tavsifi.

Qora andiz (*Inula helenium*) Astradoshlar (*Asteraceae*) oilasiga mansub, ko'p yillik, bo'yi 100-150 sm bo'lgan o't o'simlik[4,5]. Poyasi bitta yoki bir nechta, tik o'suvchi sertuk, yuqori qismi shohlangan. Barg plastinkasi tishsimon qirrali bo'lib, yuqori tomoni siyrak va qattiq tukli bo'ladi. Poyaning yuqori qismidagi barglari bandsiz, pastdagilar esa qisqa bandi bilan poyada ketma-ket o'rnanishgan. Gullari tillarangli bo'lib, savatchaga to'plangan. Savatchalar poya va shohlarning yuqori qismida qalqonsimon yoki shingilsimon gul to'plamini tashkil etadi. Mevasi cho'ziq, to'rt qirrali jigarrang. Savatchaning o'rama barglari cherepitsaga o'xshab joylashgan. Bargchalari tuxumsimon qayrilgan va juda ko'p tuklar bilan qoplangan. Gullarning kosacha bargi tukga aylanib ketgan, tojibargi va otaligi 5 tadan, onalik tuguni 1 xonali pastda joylashgan. Qora andizning ildiz va ildizpoyasi kuzda yoki erta bahorda kovlab olinadi. Ular tuproqdan tozalanib, suv bilan yuviladi, yo'g'on ildiz va ildizpoyalar ko'ndalangiga qirqilib, ochiq havoda ya'ni quyosh nurida quritiladi. Ildiz va ildizpoyasi tarkibida 1-3% efir moyi 44% gacha inulin va boshqa uglevodlar va oz miqdorda alkaloidlar va benzoat kislotalar hamda saponinlar bo'ladi. Kimyo sanoatida insonlarning tibbiy va ozuqaviy extiyoji uchun tayyorlanadigan tabbiy maxsulotlar, asosan dorivor o'simliklardan,

qisman hayvonlardan olinadigan kimyoviy birikmalarni tashkil etadi. Kimyo fani, tibbiyot fani bilan uzviy bog'langan bo'lib, insoniyat taraqqiyotida, uning salomatligini saqlash, mustahkamlashda katta ahamiyatga ega bo'lgan bo'lib, XIX-asrdan boshlab jadal suratlarda rivojlanib kelmoqda. Shundan keyin bu juda tezlikda rivojlana boshladi va bu sohada dunyoga mashhur qator olimlar etishib chiqdilar. Kimyo fani tarixi ilm fan taraqqiy topgan davrdan boshlangan. Hozirgi kunda tabiiy holda o'sayotgan dorivor o'simliklarni zaxiralari insonlar ta'sirida kamayib bormoqda. Buning o'rnini to'ldirish va xalqimiz ehtiyojini qondirish maqsadida dorivor o'simliklar turlarini ko'paytirish va ularni O'zbekistonning tuproq-iqlim sharoitlarini hisobga olgan holda sug'oriladigan mintaqalarda ekib o'stirish maqsadga muvofiq bo'ladi. O'zbekistonda farmastevtika sanoatini dorivor o'simliklar xomashyosi bilan ta'minlash maqsadida yaqin yillar ichida dorivor o'simliklarni ekib o'stiradigan fermer va ixtisoslashgan xo'jaliklarni tashkil qilish va ko'paytirish maqsadga muvofiq bo'lar edi.

Ilmiy tasnifi:

Olam: Plantae

Kichik olam: Trcheobionta

Division: Angiosperms

Tartib: Asterales

Oila: Asteraceae

Turkum : Inula

Tur: Inula Helenium



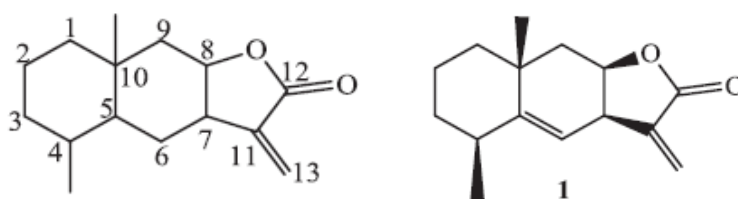


1.2. *Inula* spp. o'simliklardan ajratib olingan biologik faol ikkilamchi metabolitlar.

Inula spp.ning to'liq kimyoviy fitokimyoviy tadqiqotlari bir qatorda ularning nafaqat ikkilamchi metabolitlari, balki ularning biologik faolliklari ham keng Keng qamrovli fitokimyoviy tadqiqotlar uyg'unlikni ta'minlash uchun zarurdir, aniqrog'i ularni aniqlash va / yoki tasdiqlash uchun, shu bilan birga ularning ta'sir mexanizmini tushunish uchun kerakdir. *Inula* o'simliklar turkumidan quyidagi birrikmalar sifdlari ajratib olingan(1-jadval).

1.2.1. Eudesmanolidlar.

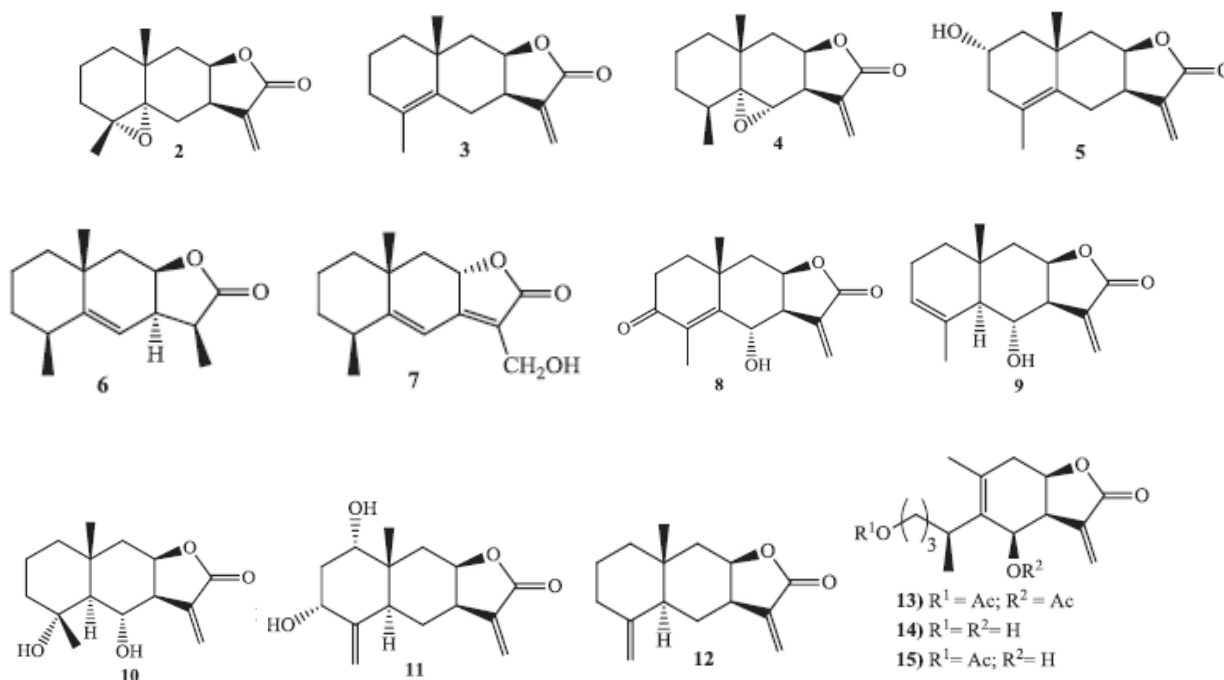
Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, seskviterpen laktonlar hisoblangan eudesmanolidlar(1-va 2-rasm) *Inula* turkumi o'simliklarida aniqlangan ikkilamchi metabolitlarni asosiy guruhi bo'lib, bir nechta mualliflar *Inula* turkumi o'simliklarining farmakologik ta'siri ular tomonidan namoyish etiladigan biologik xususiyatlarning keng doirasi, ya'ni jumladan saratonga qarshi, yallig'lanishga qarshi va bakterialarga qarshi ta'siri bu seskviterpenlar bilan bog'liqligi haqida fikr berilgan[6,7].



1-rasm. Eudesmanolidlarning asosiy yadrosi va alantolaktonning tuzilishi.

Inula helenium, *Inula racemosa*, *Inula hupehensis*, *Inula britannica* va *Inula britannica* var. *chinensis* ekstrakti ushbu biofaol seskviterpen laktonlarining asosiy manbaidir (1-jadval). *Inula britannica* var. *chinensis* haqida bu juda muhim uning botanik tasnifiga oydinlik kiritish, chunki lotincha ilmiy nomi *Inula britannica* var. *chinensis* (Rupr.) Regelvas garchi u "*Global Compositae Checklist*" ma'lumotlar bazasida bo'lsa ham qabul qilingan "*Plant List*" ma'lumotlar bazasida topilmadi.

Adabiyotlarda keng qamrovli ba'zi asarlarda yoritildi,[8], ammo ba'zi xabarlarda o'rganilayotgan turlar to'g'risida qarama-qarshi ma'lumotlarni ko'rsatdi, ayniqsa *Inula britannica* va *Inula britannica* var. *chinensis*. [9, 10] uchun chalkashlikka hissa qo'shgan.



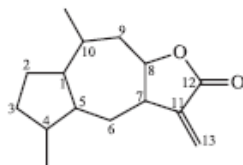
2-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan eudesmanolidlarining tuzilishi.

Alantolakton (1) (1-rasm) bir nechta *Inula* sppida topilgan asosiy eng mashhur eudesmanoliddir. *Inula* spp allergik kontakt dermatit uchun javobgar bo'lgan birikma. Yana bir taniqli eudesmanolides 1-O-atsetilbritannilakton (15), bu an'anaviy Xitoy tibbiyotida *Inula britannica* var. *chinensis* va *Inula japonica*ni yallig'lanishni davolashi bilan bog'liq birikmadir[11, 12]. Aslida uning yallig'lanishga qarshi ta'siri yaxshi o'rganilgan.

1.2.2. Gvayanolidlar.

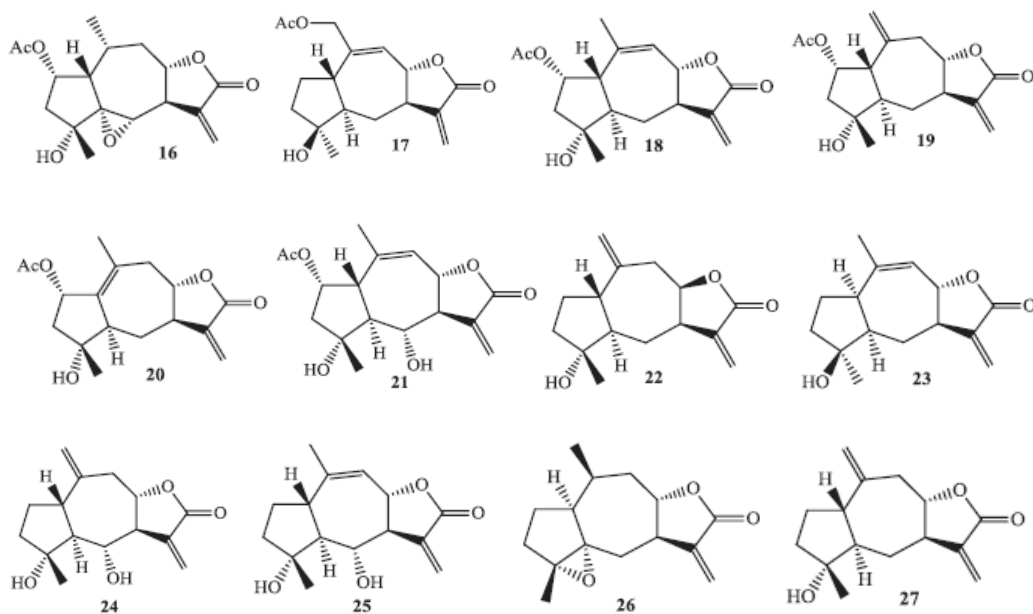
Guayanolidlar (3 va 4-rasmlar) *Inula* turkumi o'simliklarida keng tarqalgan hamda biologik faolliklari bilan ajralib turadigan birikmalardir. *Inula* turkumi o'simliklarida ajratib olingan gvayanolid turidagi birikmalar ajratib olingan

bo'lib, ularning biologik faolligi o'rganilgan. faqat bir nechta o'simliklar tekshirilgan bo'lsa-da (1-jadval; 4-rasm), tabiiy sharoitda uchraydigan gvanolidlarning miqdori juda katta. Masalan, *inuviskolid* (27) yallig'lanishga qarshi qiziqarli xossalarni namoyon etib, bu davolash uchun ishlatiladigan *Inula viskoza* (aslida qabul qilingan nomi - *Dittrichia viscosa*) bilan mos keladi [13].



3-rasm. Gvayanolidlar asosiy yadrosining tuzilishi.

Ajratib olingan metabolitlarning hech birini antidiabetik potentsiali o'rganilmagan. *Inula hupehensis* va *Inula viscosa* o'simliklarini xalq tabobatida diabetni davolash ishlatilishi aytib otilgan[14,15].

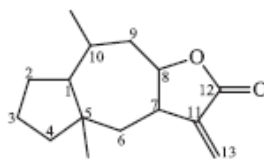


4-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan gvayanolidlarining tuzilishi.

1.2.3. Pseudogvayanolidlar.

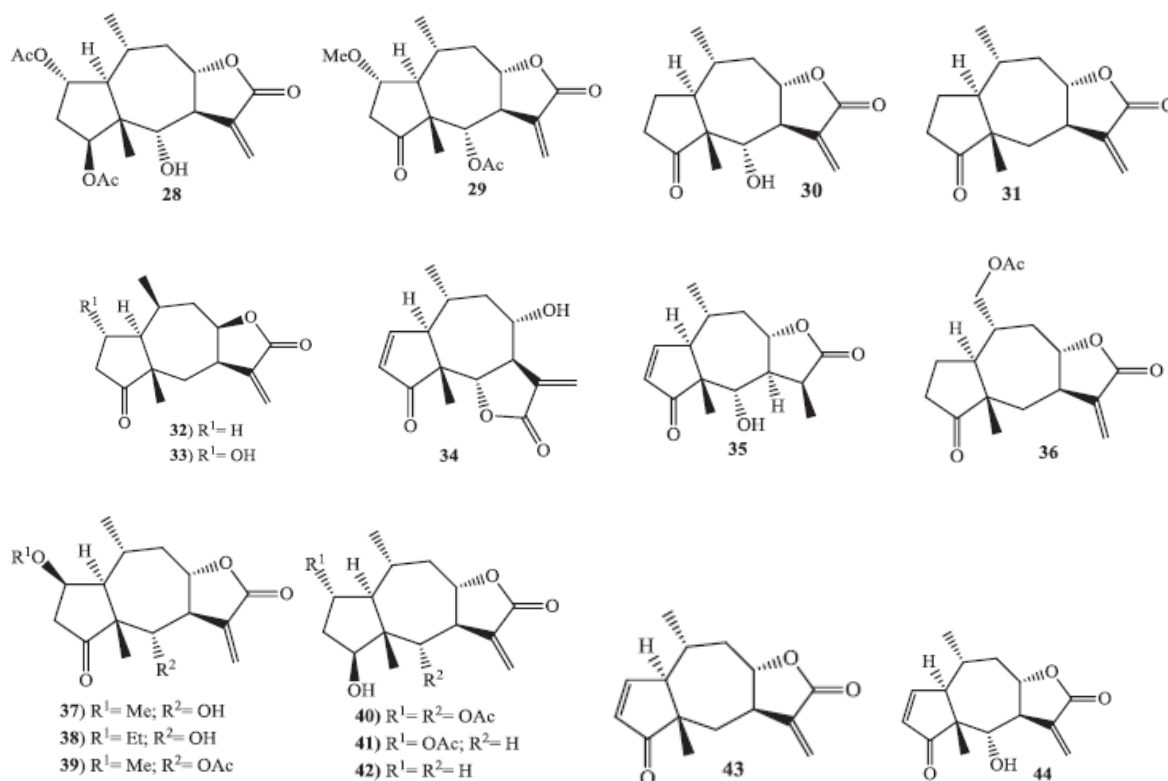
Psevdogvayanolidlar (5 va 6-rasm) strukturaviy jihatdan yuqorida aytib o'tilgan guaianolidlarga juda o'xshash (metil guruhi C-5 o'rniga C-4 da bo'lishi bilan farq qiladi) va *Inula* turkumi o'simliklarida juda keng tarqalgan. *Inula hupehensis* tana usti qismlarining etanol ekstraktida ko'plab psevdogvanolid hosilalarini

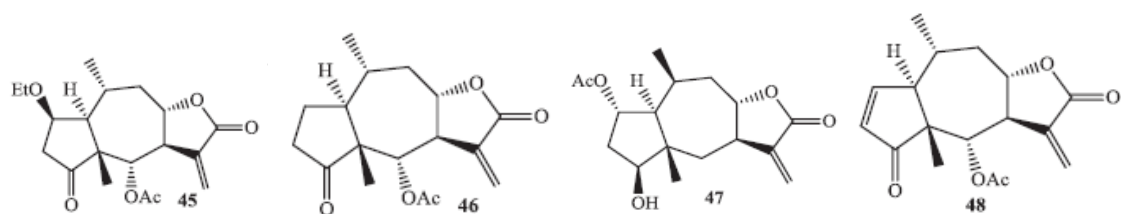
mavjud bo'lib, ularning ba'zilarini, masalan, *inuchinenolide* C 28 va (1S, 2S, 5R, 6S, 7R, 8S, 10R) -6-asetoksi-2-metoksi- 4-okso-psevdogvaya-11 (13) -en-12,8-olid (29) (6-rasm) RAW 264.7 makrofaglaridagi LPS tomonidan ishlab chiqarilgan NO ishlab chiqarilishiga qarshi kuchli ingibitor faollikni ko'rsatdi [15].



5-rasm. Psevdogvayanolidlar asosiy yadrosining tuzilishi.

Bu tadqiqotlar bu turlardan an'anaviy foydalanishda muhim madad bo'ldi. Yana bir qiziq misol - bu *bigelovin* (48) (6-rasm) bo'lib, *Inula helianthus-aquatica* o'simligi barglari va gullarini petroley efiri ekstraktini etanol fraktsiyasidan ajratib olingan birikma konsentratsiyasi 2 mM pastroq bo'lgan IC_{50} qiymatida bir nechta saraton hujayralarining o'sishiga kuchli ingibitor ta'sir qiladi [16]. Ushbu natijalar *Yunnan* provinsiyasida xalq tabobatida *Inula helianthus-aquatica* o'simligini oshqozon saratoni davolash uchun qo'llanilishini qo'llab-quvvatlaydi [16].

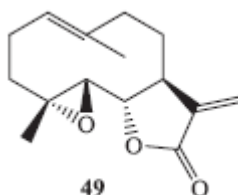




6-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan psevdogvayanolidlarining tuzilishi.

1.2.4. Germakranolidlar.

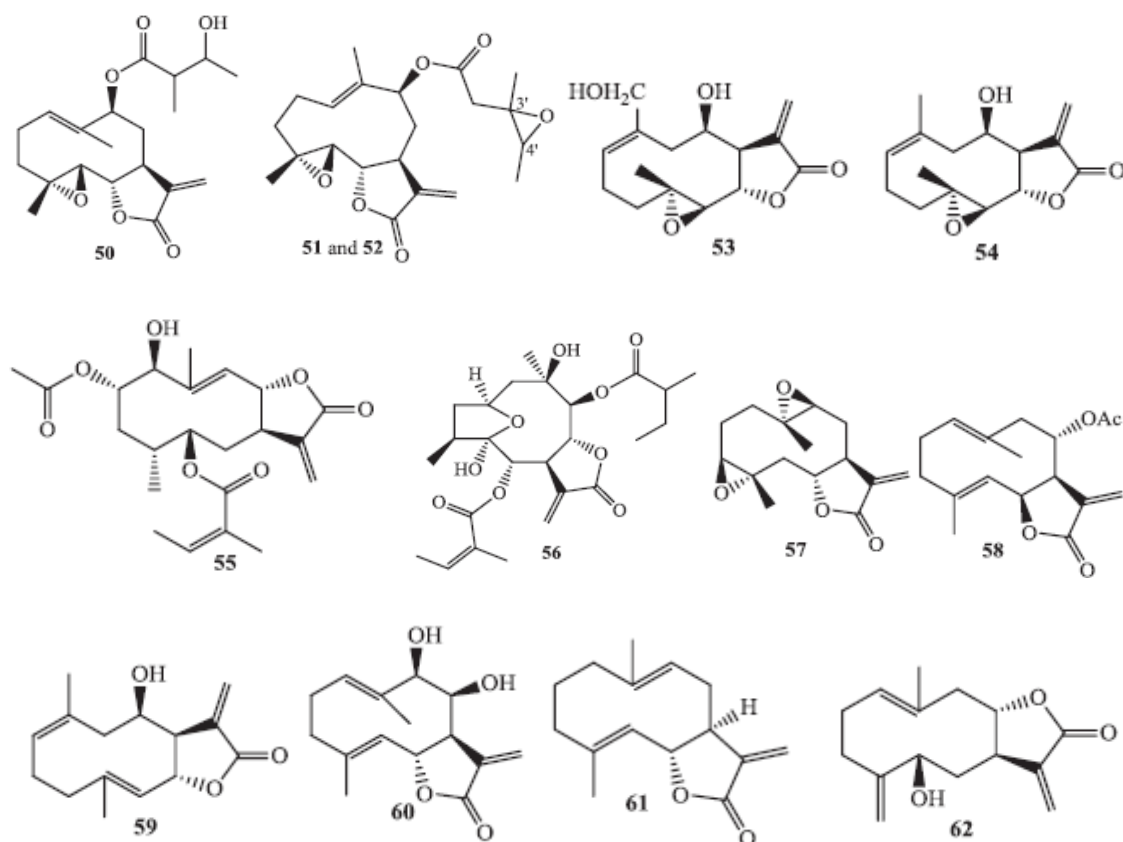
Parfenolid (49) (7-rasm) sesviterpen lakton bo'lib, uning yuqori sitotoksikligi va shu sababli hozirda saratonga qarshi vosita sifatida klinik sinovlar ostida bo'lgan eng muhim germakranolidlardan biridir[17]. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratilgan germakranolidning boshqa hosilalari (8-rasm) sog'liqni saqlashni qo'llab-quvvatlovchi sifatida potentsial vosita hisoblanadilar. Masalan, epoksigermakranolid (50) inson saraton hujayralariga HCT-116 qarshi qo'llanadi [18, 19] hamda asetil neobritannilakton B 58 inson saraton hujayralari AGS liniyasida hujayra apoptozini qo'zg'atadi [20].



7-rasm. Partenolidning tuzilishi.

Dorivor o'simliklarda topilgan yana bir necha hosilalar sezilarli emas, ammo mumkin bo'lgan mo'tadil biologik faollik namoyon ko'rsatib, yanada faol hosilalarni olish uchun model sifatida ishlatiladi. Masalan, *HeLa* hujayra liniyasiga qarshi faol bo'lgan *neobritannilakton B* [20] va 9 β - (3-gidroksi-3-metilpentanoiloksi) parfenolid yo'g'on ichakka HCT-116 ga qarshi faollik namoyon qiladi[18]. Ushbu germakranolidlarga ega bo'lgan o'simliklardan faqat *Inula britannica* davolash uchun an'anaviy tibbiyotda o'smalarni davolash uchun ishlatilishi yoritib o'tilgan [21; 22]. Boshqa tarafdin, eupatolid (59) va 4 a,5 β -

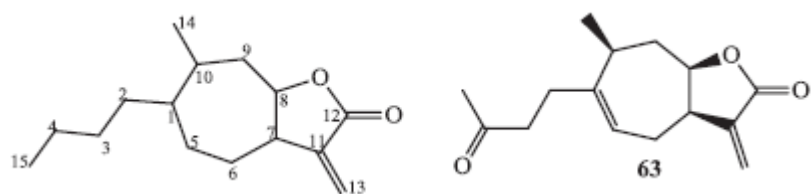
epoksieupatolid (54) hosilalari o'simlikdan an'anaviy foydalanish bilan bog'liq bo'lishi mumkin yallig'lanishga qarshi qiziqarli xossalarni namoyish etdilar [23,24].



8-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan germakranolidlarining tuzilishi.

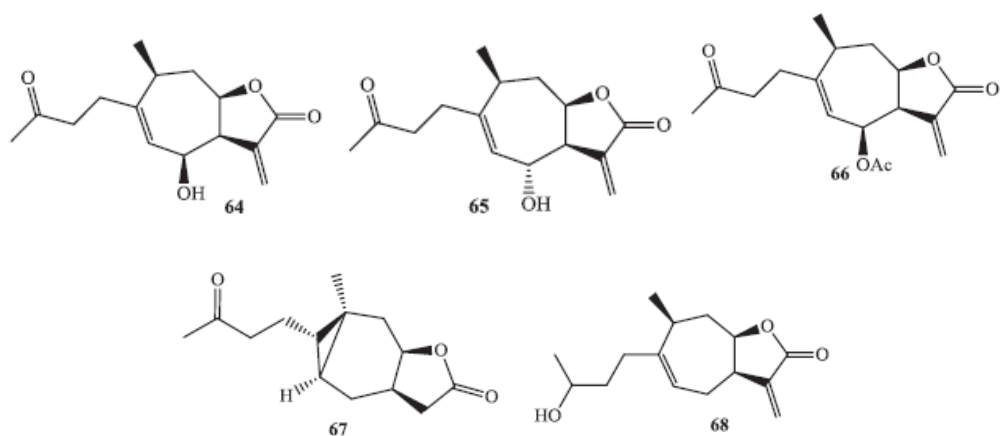
1.2.5. Ksantanolidlar.

Ksantanolidlar (9 va 10-rasmlar) sesviterpen turidagi laktonlar bo'lib, biogenetik jihatdan gwayan skeletidan C-4/C-5 halqa ochilishi natijasida hosil bo'lishi mumkin va ko'pchilik *Inula* turkumi o'simliklarida uchraydi. Adabiyotlar tahlili *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan bir nechta ksantanolidlar tasvirlanganini ko'rsatdi [25]. *Tomentozin* (ksantalongin sifatida ham tanilgan) (63) (9-rasm) *Inula* turkumi o'simliklarida eng keng tarqalgan hosilalardan biridir.



9-rasm. Ksantanolidlarning asosiy yadrosi va tomentosinning tuzilishi.

Adabiyotlarda ozroq sondagi biofaol ksantanolidlar haqida ma'lumot berilgan, ammo *Inula hupehensis* dorivor o'simligidan ajratilgan ba'zi tomentosin hosilalari RAW264.7 makrofaqalarida LPS bilan qo'zg'atilgan NO ishlab chiqarilishiga qarshi ijobiy nazorat *aminoguanidin* ingibitorlik faolligiga juda yaqin xususiyatni ko'rsatdi [26].

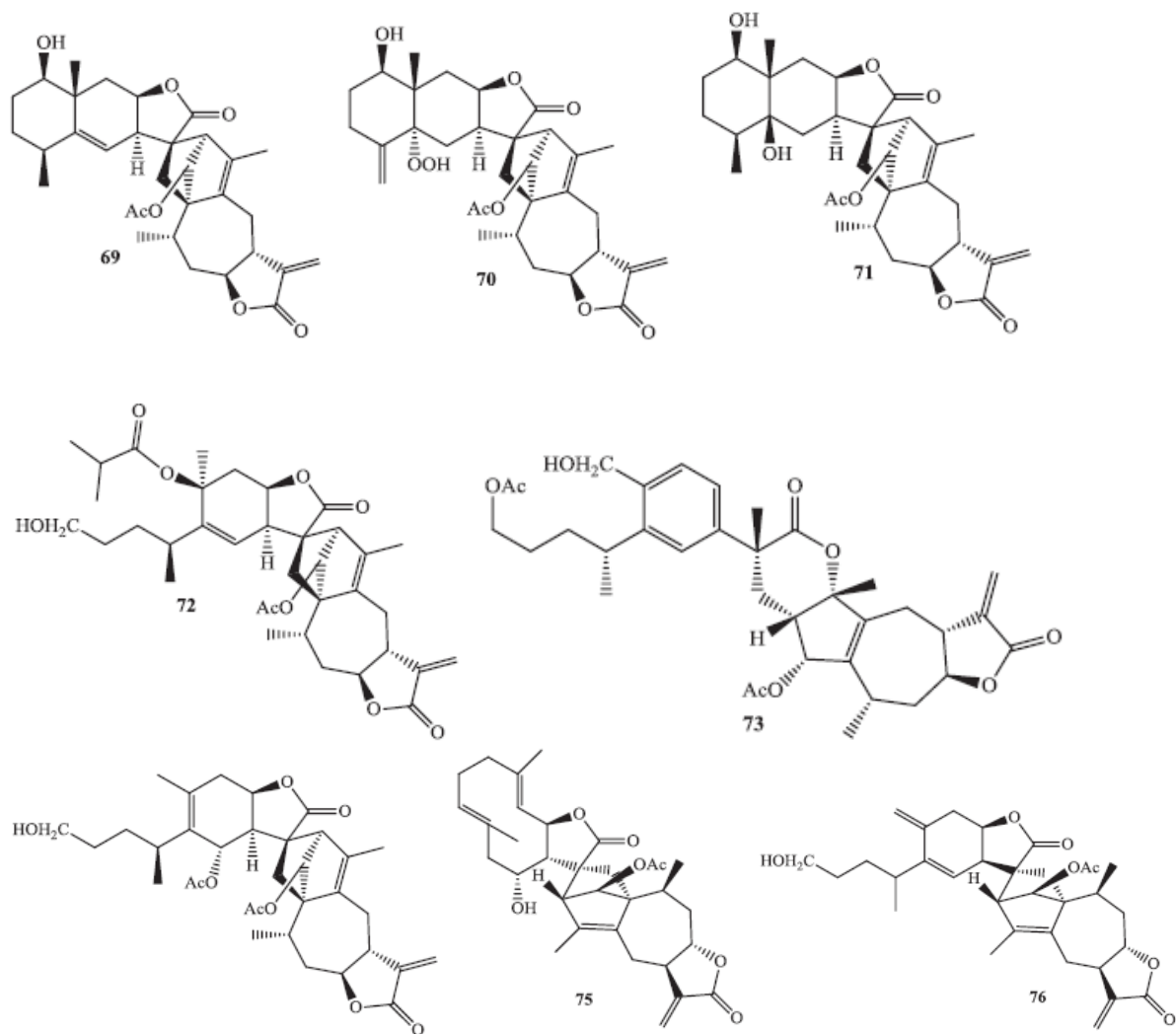


10-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan ksantolidlarining tuzilishi.

1.2.6.Dimer seskviterpenlar.

Inula japonica o'simligida yaponikonlar yoki neoyaaponikon (69-74, 1-jadval) kabi dimerik seskviterpen laktonlar ajratib olingan (11-rasm) [27-31]. Qin va hamkasabalari [32]. *Inula lineariifolia* Turcz.An o'simligidan bir nechta noyob nosimmetrik dimer seskviterpenelaktonlarning ajratib olinish, tuzilishi va yallig'lanishga qarshi faolligini o'rganish taqqidotlari haqida xabar berganlar. Muhim shundaki maslahatlashgan ma'lumotlar bazalari (The Plant List and Global Compositae Check list) bu *Inula lineariifolia* Turcz. An turi haqida hech qanday

ma'lumot berilmagan. O'rganilgan birikmalarning tuzilishi juda qiziqarli, ammo ularning yallig'lanishga qarshi faolligi o'rtacha darajadadir.

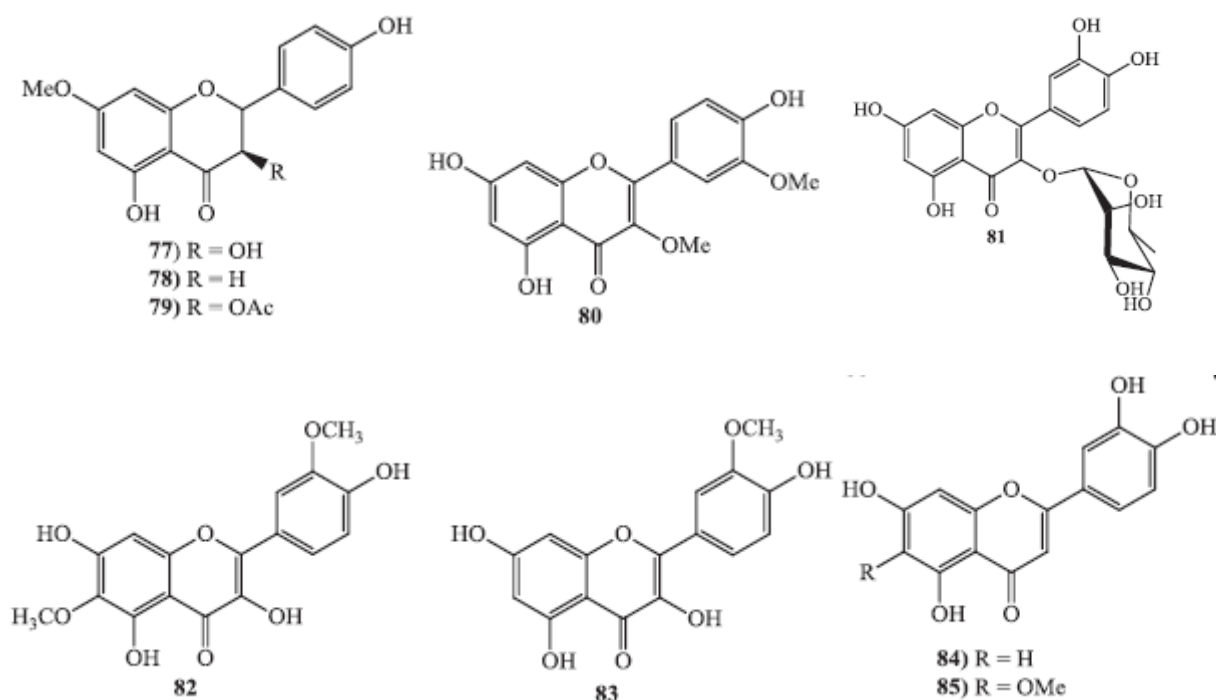


11-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan dimer seskviterpen laktonlarining tuzilishi.

1.2.7. Flavonoidlar.

Flavonoidlar saratonga qarshi, yallig'lanishga qarshi va antioksidant faollik kabi qiziqarli biologik xususiyatlarga ega bo'lgan juda muhim birikmalardir. *Inula* o'simliklar turkumidan ajratib olingan flavonoid birikmalar, bu ajablantiradigan narsa emas va ehtimol ular tarkibiy qism bo'lib, an'anaviy tarzda dori sifatida ishlatilishini qo'llab-quvvatlaydigan birikmalrt bo'lishi mumkin. *Inula viskoza* dan bir nechta flavanon va flavonollar ajratib olingan (aslida qabul qilingan nomi – *Ditriya viskoza*) [33,34] (12-rasm, 1-jadval) va ularning ba'zilar uchun juda

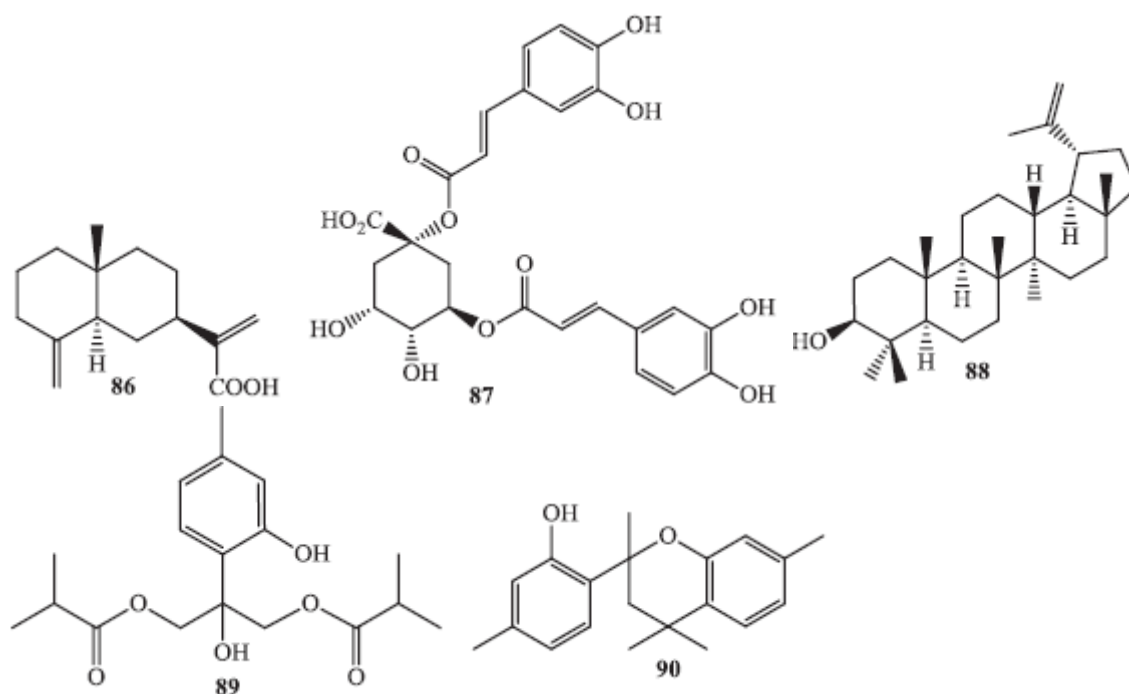
qiziqarli biologik xususiyatlar, jumladan, yallig'lanishga qarshi, piyodalarga qarshi va yallig'lanishga qarshi vositalar kabi ma'lumotlar ham berilgan (3 -jadval). Ushbu xususiatlar ushbu o'simlikning bir nechta an'anaviy tibbiyotda keng qo'llanilishini qo'llab-quvvatlaydi. An'anaviy tibbiyotda ishlatiladigan yana bir muhim o'simlik *Inula britannica* bo'lib, undan foydalanish mavjudligi bilan qo'llab-quvvatlanishi mumkin bo'lgan flavonol va flavon hosilalari kabi faol metabolitlarni o'zida saqlaydi (12-rasm,1-jadval) (Zhang etal., 2009,2011; Ehrmanetal., 2010; Hanetal.,2010a).



12-rasm.*Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan flavonoidlarining tuzilishi.

1.2.8. Boshqa birikmalar.

Yuqorida ko'rsatib o'tilgan birikmalariga qo'shimcha ravishda, *Inula* o'simliklar turkumidan bir nechta boshqa ikkilamchi metabolitlar ajratib olingan.*Inula crithmoides*ning ekstraktlaridan xinin kislota hosilalari(87) [35-36], *Inula hupehensis* ildizlaridan timol hosilalari (89) ajratib olingan [37] hamda *Inula nervosa* nulavozin (90) ajratib olingan [38] (13-rasm, 1-jadval).



13-rasm. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan flavonoidlarining tuzilishi.

1-Jadval.

Inula o'simliklar turkumidan ajratib olingan biologik faol birikmalar.

№	Birikma nomi	O'simlik turi	O'simlik organi	Adabiyot
	Eudesmanolidlar			
1	Alantolactone			39
2	4 α ,5 α -Epoxyalantolactone	<i>Inula helenium</i>	Ildiz efir moyi	40
3	Diplophyllin	<i>Inula helenium</i>	Ildizi	41
4	5 α -Epoxyalantolactone	<i>Inula helenium</i>	Ildizi	42
5	2 α -Hydroxyeudesma-4,11(13)-dien-12,8 β -olide	<i>Inula racemosa</i>	Ildizi	43
6	11 α ,13-Dihydroalantolactone	<i>Inula racemosa</i>	Ildizi	44
7	(4S,8S,10R)-12-Hydroxy-eudesma-5(6),7(11)-dien-12,8-olide	<i>Inula racemosa</i>	Ildizi	44
8	3-oxo-6 α -Hydroxy-eudesma-4(5),11(13)-dien-12,8 β -olide	<i>Inula hupehensis</i>	Tana	45
9	6 α -Hydroxyisoalantolactone	<i>Inula hupehensis</i>	Tana	45
10	6 α -Hydroxy-4-epi-septuplinolide	<i>Inula hupehensis</i>	Tana	45
11	Granilin	<i>Inula falconeri</i>	Tana	46
12	5 α ,H-Eudesma-4(15),11(13)-dien-12,8 β -olide (isoalantolactone)	<i>Inula japonica</i>	Tana	47
13	1,6-O,O-Diacetylbritannilactone	<i>Inula britannica</i> <i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i>	Gullari Gullari	48 49

14	1,6-O,O-Diacetylbritannilactone	Inula britannica Inula britannica var. chinensis	Gullari Gullari	48 50
15	1-O-Acetylbritannilactone	Inula britannica Inula britannica var. chinensis	Gullari Gullari	48 49
	Gvayanolidlar			
16	5 α ,6 α -Epoxy-2 α -acetoxo-4 α -hydroxy-1 β ,7 α -guaia-11 (13)-en-12,8 α -olide	Inula hookeria	Barcha	51
17	14-Acetoxo-1 β ,5 α ,7 α H-4 β -hydroxy-guai-9(10),11(13)-dien-12,8 α -olide	Inula hookeria	Barcha	51
18	Gaillardin	Inula hookeria	Barcha	51
19	2 α -Acetoxo-inuviscolide	Inula hookeria	Barcha	51
20	Inuchinenolide B	Inula hookeria	Barcha	51
21	2 α -Acetoxo-4 α ,6 α -dihydroxy-1 β ,5 α H-guai-9(10),11 (13)-dien-12,8 α -olide	Inula hupehensis	Tana	52
22	8-epi-Inuviscolide	Inula hupehensis	Tana	52
23	4-epi-Isoinuviscolide	Inula hupehensis	Tana	52
24	6 α -Hydroxyinuviscolide	Inula falconeri	Tana	53
25	4 α ,6 α -Dihydroxy-1 β ,5 α ,7 α H-guaia-9(10),11(13)-dien- 12,8 α _olide	Inula falconeri	Tana	53
26	4 α ,5 α -Epoxy-10 α ,14H-1-epi-inuviscolide	Inula falconeri	Tana	53
27	Inuviscolide	Inula viscosa	Barglari	54
	Psevdogvayanolidlar			
28	Inuchinenolide C	Inula hupehensis	Tana	54
29	(1S,2S,5R,6S,7R,8S,10R)-6-Acetoxo-2-methoxy-4- oxopseudoguai- 11(13)-en-12,8-olide	Inula hupehensis	Tana	54
30	Carpesiolin	Inula hupehensis	Tana	54
31	Graveolide (2,3-dihydroaromaticin)	Inula hupehensis	Tana	54
32	Confertin	Inula hupehensis	Tana	54
33	Burrodin	Inula hupehensis	Tana	54
34	(1R,5R,6S,7R,8S,10R)-8-Hydroxy-4-oxopseudoguai-2 (3), 11-(13)-dien-12,6-olide	Inula hupehensis	Tana	54
35	(1R,5R,6S,7S,8S,10R,11S)-6-Hydroxy-4- oxopseudoguai-2(3)-en-12, 8-olide	Inula hupehensis	Tana	54
36	(1S,5S,7R,8S,10R)-14-Acetoxo-4-oxopseudoguai-11 (13)-en-12,8-olide	Inula hupehensis	Tana	54
37	(1S,2R,5R,6S,7S,8S,10R)-6-Hydroxy-2-methoxy-4- oxopseudoguai- 11(13)-en-12,8-olide	Inula hupehensis	Tana	54
38	(1S,2R,5R,6S,7S,8S,10R)-6-Hydroxy-2-ethoxy-4- oxopseudoguai- 11(13)-en-12,8-olide	Inula hupehensis	Tana	54
39	(1S,2R,5R,6S,7R,8S,10R)-6-Acetoxo-2-methoxy-4- oxopseudoguai- 11(13)-	Inula hupehensis	Tana	54

	en-12,8-olide			
40	Britanin (britannin)	Inula lineariifolia Inula japonica Inula aucheriana	Tana Gullari Aniq emas	55 56 57
41	2-O-Acetyl-4-epi-pulchellin	Inula lineariifolia	Tana	55
42	2-Desoxy-4-epi-pulchellin	Inula hookeri	Tana	55
43	Aromaticin	Inula hookeri	Barcha	51
44	8-epi-Helenalin	Inula hookeri	Barcha	51
45	(1S,2R,5R,6S,7R,8S,10R)-6-Acetoxy-2-ethoxy-4- oxopseudoguai- 11(13)-en-12,8-olide	Inula falconeri	Barcha	51
46	Ergolide	Inula britannica	Tana Gullari	51 58
47	2 α -Acetoxy-4 β -hydroxy-1 α H,10 α H-pseudoguai-11 (13)-en-12,8 α -olide	Inula japonica	Tana	23
48	Bigelovin	Inula helianthus-aquatica	Barglari/ Gullari	59
	Germakranolidlar			
49	Parthenolide			39
50	Epoxygermacranolide	Inula verbascifolia subsp. Methanea	Tana	60,61
51/52	Diastereomeric mixture of (30R,40S- and 30S,40R)-9 β - (30,40-epoxy-30-methylpentanoyloxy) parthenolide	Inula montbretiana	Tana	62
53	Inulasalsolide	Inula salsoloides	Tana	63
54	4 α ,5 β -Epoxyeupatolide	Inula salsoloides	Tana	63
55	Inulacappolide	Inula cappa	Barcha	64
56	Ineupatolide	Inula cappa	Tana	65
57	11(13)-Dehydroivaxillin	Inula hupehensis Inula hookeri	Tana Barcha	26 51
58	Acetyl neobritannilactone B	Inula Britannica	Gullari	67
59	Eupatolide	Inula japonica Inula britannica var.chinensis	Tana Tana	23 68
60	9 β -Acetoxy-eupatolide	Inula hupehensis	Tana	26
61	Isocostunolide	Inula helenium	Ildizlari	69
62	[1(10)E]-5 β -Hydroxygermacra-1(10),4(15),11-trien- 8,12-olide	Inula racemosa	Ildizlari	43
	Ksantanolidlar			
63	Tomentosin (xanthalongin)			39
64	6 β -Hydroxytomentosin	Inula hupehensis	Tana	26
65	6 α -Hydroxytomentosin	Inula hupehensis	Tana	26
66	Inuchinenolide A	Inula hupehensis	Tana	26
67	Carabrone	Inula hupehensis	Tana	26
68	4H-Tomentosin(also named 4H-xanthalongin)	Inula hookeri	Barcha	51
	Dimer seskviterpenlar			
69	Japonicone A	Inula japonica	Tana	27
70	Japonicone E	Inula japonica	Tana	28

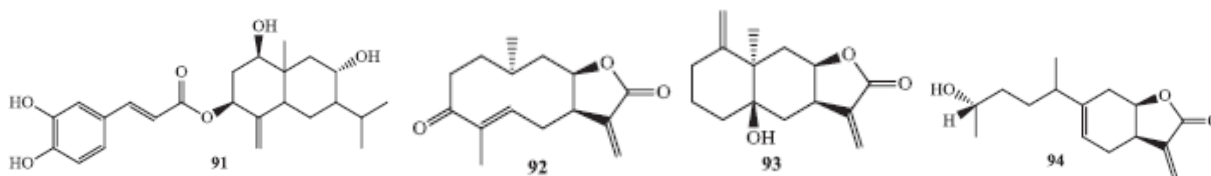
71	Japonicone F	<i>Inula japonica</i>	Tana	28
72	Japonicone J	<i>Inula japonica</i>	Tana	28
73	Neojaponicone A	<i>Inula japonica</i>	Tana	29
74	Japonicone M	<i>Inula japonica</i>	Tana	29
75	Inulanolide B	<i>Inula britannica</i> var. <i>Chinensis</i>	Tana	68
76	Inulanolide c	<i>Inula britannica</i> var. <i>chinensis</i>	Tana	68
	Flavonoidlar			
77	7-O-Methylaromadendrin	<i>Inula viscosa</i>	Tana	69
78	Sakuranetin	<i>Inula viscosa</i>	Tana	33
79	3-Acetyl-7-O-methylaromadendrin	<i>Inula viscosa</i>	Tana	33
80	3,30-di-O-Methylquercetin	<i>Inula viscosa</i>	Tana	34
81	Quercitrin	<i>Inula britannica</i>	Gullari	70,71
82	Spinacetin	<i>Inula britannica</i>	Gullari	70,71
83	Isorhamnetin	<i>Inula britannica</i>	Gullari	70,71
84	Luteolin	<i>Inula britannica</i>	Gullari	70,71
85	Nepetin (6-methoxyluteolin)	<i>Inula britannica</i> <i>Inula viscosa</i>	Gullari Tana	70,71
	Boshqa birikmalar			
86	Costic acid	<i>Inula viscosa</i>	Barglari	72
87	1,5-di-O-Caffeoylquinicacid	<i>Inula crithmoides</i>	Ildizlari	35,36
88	Lupeol	<i>Inula britannica</i>	Aniq emas	73
89	8-Hydroxy-9,10-diisobutyryloxythymol	<i>Inula hupehensis</i>	Ildizlari	74
90	Inulavosin	<i>Inula nervosa</i>	Ildizi	38,75

1.3.Biologik va farmakologik xususiyatlari.

Inula turkumi o'simliklaridan olingan ikkilamchi metabolitlar va ularning biologik faolligi (masalan, antiproliferativ va bakteritsid), shuningdek ushbu turda topilgan asosiy ikkilamchi metabolitlarga, sesquiterpene laktonlariga ilmiy jamoatchilikning katta qiziqish bildirganligi ko'rsatadi[76].Shuning bilan tuzilish /faollik xususiyatlari ham muhokama qilindi. Alohida holatlar, ya'ni 11,13-degidrolaktonning fragmenti alantolaktonning(1) antiproliferativ faolligi uchun juda muhimdir(1-rasm). Elektrofil qismlarning mavjudligi, masalan, boshqa to'yinmagan yoki epoksid funktsiyalari, o'rtacha va yuqori lipofilligi bilan birga, seskviterpen laktonlarining *in vitro* sharoitida mikobakterial faolligini kuchaytirganga o'xshaydi [60]. Bu *Inula britannica* misolida batafsil o'rganib

chiqilgan va so'nggi o'n yil ichida uning farmakologik qo'llanmalari va / yoki ularning tarkibiy qismlarining biologik faolligi to'g'risidagi bir nechta nashrlar e'lon qilinganligini ko'rish mumkin [77]. Shu bilan bir qatorda, *Inula* turkumi o'simliklarida alantolakton 1 (1-rasm) va 5 α H-eudesma-4(15),11(13)-dien-12,8 β -olid (izoalantolakton) 12 (2-rasm) kabi tabiiy seskviterpen laktonlarning katta farmakologik potentsiali ko'plab asarlar nashr etilishiga olib keldi [77-79]. Boshqa ko'plab tadqiqotlar nashr etilgan, ammo tarqalib ketgan, ularning ba'zilari ingliz tilida yozilmagan, shuning uchun teartning holati haqida tasavvurga ega bo'lish qiyin. Ekstraktning biologik faolligi to'g'risida ma'lumot berishdan tashqari, metabolit yoki uning tarkibidagi metabolitlarni tanib olish muhimroqdir. Diqqatni inson salomatligi bilan bog'liq ba'zi biologik qo'llashlar/ faoliyatlarga qaratamiz. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan metabolitlar ba'zi bir faolligi haqida tadqiqotlar amalga oshirilgan. Masalan, alantolakton 1 (1-rasm), izoalantolakton 12 (2-rasm) va bir nechta sintetik hosilalar [80] misolida o'simlik regulyatorlari, 3 β -kofeoksil- β 1,8 α -digidroksieudesm-4 (15) -en (91) ning kuchli allelokimyoviy faolligi(14-rasm) va *Inula helenium*dan ajratib olingan seskviterpenlarning antialgal faolligi kabi biologik potentsiallarni keltisih mumkin. *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan birikmalar o'simliklarni himoya qilishda bir nechta patogenlar va zararkunandalarni ingibirlashi bilan ham samaralidir. Masalan, *Inula viskozadan* ajratib olilgan inuloksin A(92), C (93) va D (94) lar (14-rasm) o'simliklarning ikkita parazit turida, ya'ni *Orobancha crenata* va *Cuscuta camestest* ta'sir qiladi. urug'ning rivojlanishini 100% ingibirlaydi [81]. Ushbu asarda *Inula* sp. xato ravishda "*Inula viscosa*" sifatida tasvirlanganligiga e'tibor qaratamiz, aslida qabul qilingan nomi *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter. Ayniqsa afsuski, *Andolfi* guruhi o'simlik dorilari bo'yicha tadqiqotlarni ko'rib chiqish va nashr etishning yaxshi amaliyotida berilgan tavsiyalarni hisobga olmaganligi katta xatodir[51]. *Inula viscosa* barglarining moy'li ekstrakti (asosiy kommentent tomentosin (63) (9-rasm) va kostin kislota (86) (13-rasm)), o'sish kameralarida uzumning ajratilgan barg to'qimalarida *Plasmopara viticola* tufayli kelib chiqqan mog'orni davolashda

samarali hisoblanadi [72], ammo u *Oomycetes*, *Ascomycetes* va *Basidiomycetes* oilalarida uzoq vaqt yashaydigan patogenlar keltirib chiqaradigan ildizi kasalliklariga qarshi boshqa fungitsid preparatlari uchun ham qo'llaniladi[82].



14-rasm.*Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan ba'zi biologik faol birikmalarining tuzilishi.

1.3.1.O'smaga qarshi/sitotoksik faollik.

Inula turkumi o'simliklari an'anaviy tibbiyotda saraton kasalligini davolashda ishlatiladigan bir nechta turlarni o'z ichiga oladi hamda NCI tomonidan sinovdan o'tgan leykemiya hujayrasiga qarshi kamida bitta, ammo uchta o'simlikdan kam bo'lgan o'simliklarni o'z ichiga olgan turkumlar ro'yxatiga kiritilgan [83]. Bu shuningdek *Inula* turkumi o'simliklarini ikkilamchi metabolitlarini o'smaga qarshi va / yoki sitotoksik faolligini baholash uchun rag'batlantirish hisoblanadi. *Inula* turkumi o'simliklari tarkibidagi seskviterpen laktonlari o'smaga qarshi ta'sirga ega biologik faol birikmalarining asosiy va xilma-xil guruhini tashkil etadi [84]. *Inula* turkumi o'simliklaridan juda ko'p miqdordagi birikmalar ajratib olingan. Qirqdan ortiq,jumladan HeLa, MCF-7, A-549, HepG-2 vaHL-60cell liniyalari kabi o'sma hujayralari liniyalariga qarshi *in vitro* sinovlari o'tkazilgan. Shu bilan birga, sinovdan o'tgan aralashmalarning aksariyati faoldir yoki IC₅₀ qiymati 5 mkg / ml yoki 10 mkm dan yuqori bo'lgan. Ushbu qiymatlar tijorat uchun olingan o'smaga qarshi/sitotoksik dorilar, doksorubitsin (DOX), daunorubitsin kabi dorilar va boshqalarnikidan bir muncha kattadir. Shunday qilib, ushbu turdagi birikmalar potentsial o'smaga qarshi dorilar kabi qiziq emas va biz ularni ushbu sharhga kiritmaymiz. Shunday qilib, faqat IC₅₀ 5 mkg / ml yoki 10 mkM dan past bo'lgan birikmalar 3-jadvalda keltirilgan, unda shuningdek, ushbu

ma'lumot mavjud bo'lganda ishda ijobiy nazorat sifatida ishlatiladigan birikma IC_{50} ning ma'lumotlari mavjud. 3-jadvalda keltirilgan natijalar shundan dalolat beradiki: (a) *epoksid germokranolid* (50) (8-rasm), *daunorubitsin* farmatsevtika preparati bilan taqqoslanadigan IC_{50} qiymatini namoyish etdi, ammo bu yo'g'on ichak saratonini davolashda qo'llaniladigan dori emas; (b) *bigelovin* (48) (6-rasm), 3-jadvaldagi eng faol to'rtinchi birikma, leykemiya qarshi UU-937 hujayrali liniyasida IC_{50} - 0,5 mM dan past; (c) yaponiyon A(69) (11-rasm), *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan eng sitotoksik birikma. *Qin* va hamkasabarlari [27] ma'lumotlariga ko'ra, ushbu birikma yo'g'on ichakdagi o'simta hujayralariga qarshi DOX (doksorubitsin,) LOVO, ko'krak MDA-MB-435 va ayniqsa CEM ga qaraganda limfoblastik leykemiya hujayralariga qarshi ancha faoldir. Biroq, bunday past IC_{50} qiymatlariga jiddiy e'tibor berish uchun ularda spetsifik bog'liq bo'lgan xato, selektivlik indeksidan tashqari, xuddi shu sharoitda olingan etelon dorilar uchun IC_{50} qiymati ham bo'lishi kerak. Boshqa tomondan, hisobga olgan holda. CEM o'simta hujayralarining bir nechta turlari mavjud, bu ishda ishlatiladigan hujayra liniyasi haqida ko'proq ma'lumot olish qiziq bo'lar edi; d) seskviterpen lakton hisoblanmagan nepetin (85) (12-rasm) qo'llaniladigan mezondan (5 mg / ml) nisbatan baravar yuqori IC_{50} ni namoyish etadi, ammo adabiyotlarga ko'ra tadqiqotlarida IC_{50} qiymatidan tashqari selektivligi o'rganilgan yagona birikma bo'lgan(3-jadval). Ta'kidlash joizki, an'anaviy tibbiyotda o'simaga qarshi vosita sifatida ishlatiladigan *Inula britanica* o'simligining asosiy tarkibiy qismi bo'lgan britannilakton (14)(2-rasm) va uning hosilasi 1-O-atsetil britannilakton (15) (2-rasm) sitotoksikligi past faollikni ko'rsatdi($IC_{50} < 10$ mkM). Shunga qaramay, bir nechta tadqiqotlar ularning sitotoksikligini va o'smaga qarshi ta'sir mexanizmini, bir necha hosilalarning sintezi va sitotoksikasi baholashni tavsifladi, ularning ba'zilari ancha faolroqdir [49]. Amalda, bu tadqiqotlar ahamiyatli va muhim xulosalarga imkon beradi; C-6 o'rnini bosish va uning o'rnini bosuvchi guruh tuzilishi sitotoksik faollik darajasi uchun juda muhimdir. Boshqa diqqatga sazovor tadqiqotlar, xuddi oldingi holatda

bo'lgani kabi, shunga o'xshash tuzilishga ega bo'lgan bir nechta birikmalar mavjud bo'lganda ham, psevdoguaanolidlar (33) va (34) 30, 31 va 46 ga qaraganda PC-3, MGC-803, He La va HepG2 hujayra liniyalariga qaraganda ancha kuchli sitotoksikliklarni namoyish etdi (6-rasm). Bu esa α, β -to'yinmagan siklopentenonlar ehtimol psevdoguayanolid seskviterpen laktonlarining faol guruhi bo'lib hisoblashga imkon beradi. *1,6-O,O-Diatsetilbritannilakton* (13) (2-rasm) eng ko'p o'rganilgan va faol britannilaktonning hosilasidir. *1,6-O,O-Diatsetilbritannilakton* o'smaga qarshi tabiiy kelib chiqishga ega dori paklitaksel kabi Bcl-2 ni fosforillanishini va G2/M hujayrali tsiklni ushlab turuvchi BRK-p53 hujayra qatorini qo'zg'atishga qodir [49]. Boshqa tomondan, kaspaza-3,-8 va-9 ning faollashishi va sitoxrom c ning mitoxondriyadan sitosolik fraktsiyaga oshib borishi 1,6-O, O-diatsetilbritannil lakton bilan ishlov berilgan HL-60 hujayralarda aniqlandi (2-rasm)[85]. Bundan tashqari, ROS ishlab chiqarish, MAPK va JNK signal yo'llarini faollashtirish 1,6-O,O-diatsetilbritannilakton tomonidan qo'zg'atilgan apoptozda muhim rol o'ynashi mumkin[85]. Bigelovin (48) (6-rasm) bir nechta o'simta hujayralar qatoriga qarshi sinovdan o'tkazildi va natijalar shuni ko'rsatdiki, bu SGC-7901, B-16,293-T va IC-562 kabi saraton hujayralarini $IC_{50} < 3 \mu M$ (aniq qiymati bilan ko'rsatilmagan) qiymat bilan ingibirlaydi, U937 hujayra liniyasiga qarshi faoliyatga yuqoridir ($IC_{50} 0.47 \text{ mkM}$, 3-jadval) [86]. Ushbu kuchli faollik apoptoz va hujayra tsiklini ushlab turuvchi G0/G1faza induktsiyasini o'z ichiga olgan o'smaga qarshi ta'sir mexanizmini o'rganishni rag'batlantirdi [86].

2-Jadval.

Inula o'simliklar turkumidan ajratib olingan sitotoksik birikmalar.

	Hujayra liniyasi	Birikmalar	IC ₅₀ qiymatlari (IC ₅₀ to positive control)
1	B16F10	1	3.6–4.7 mM (5-Fluorouracil 1.1 mM)
2	MK-1	1,4	6.9 mM (5-Fluorouracil 19.2 mM)
3	T47D	13	7.50 mM
4	PA-I	13	8.00 mM
5	OVCAR	13	10.00 mM
6	DU-145	13	10.00 mM
7	DUPro-I	13	5.00 mM

8	DUPro-I	15	10.00 mM
9	MCF-7	13	5.00 mM
10	MCF-7	15	10.00 mM
11	MCF-7	44	9.1 mM
12	MCF-7	85	5.87 mg/mL (Vincristine sulfate 10.03 mg/mL, SI 417)
13	Malme-3 M	44	8.3 mM
14	HeLa	1	6.5–6.9 mM (5-Fluorouracil12.3 mM)
15	HeLa	48	5.5 mM (DOX0.4 mM)
16	HeLa	55	5.5 mM (DOX0.4 mM)
17	K-562	55	3.8 μ M
18	KB	55	5.3 μ M
19	Jurkat T	46	3.56 mM
20	AGS	58	3.56 mM
21	HL-60	56	1.50 μ M (DOX0.059 μ M)
22	HL-60	46,48	2.7–5.6 mM (DOX0.15 μ M)
23	HCT-116	50	0.39 μ g/mL (Daunorubicin0.28 μ g/mL)
24	HCT-15	44	8.7 mM
25	HepG-2	40	2.2 mg/mL
26	HepG-2	61	2.0 mg/mL
27	HepG-2	43,44,45,48,57	2.5–4.1 mM (DOX0.2 mM)
28	PC-3	16, 43,44,45,48,57	1.3–2.9 mM (DOX0.3 mM)
29	PC-3	30	8.7 mM (DOX0.3 mM)
30	MGC-803	43,44,48	1.0–1.4 mM (DOX0.3 mM)
31	MGC-803	16,17,18,19,20,30,31, 45,46,68	6.5–10.1 mM (DOX0.3 mM)
32	U-937	48	0.47 μ M
33	A-549	40	3.5 mg/mL
34	A-549	12	8.1 mM (Taxol0.006 mM)
35	A-549	69	1.620 mg/mL
36	LOVO	69	0.256 mg/mL
37	CEM	69	0.001 mg/mL
38	MDA-MB-435	69	0.198 mg/mL
39	A-2058	61	3.20 mg/mL
40	HT-29	61	5.0 mg/mL

Afsuski, ushbu tadqiqotda mualliflar biron bir tijorat dori vositasini va na birikma (48)ni (6-rasm) ijobiy nazorat sifatida ishlatmagan va o'simta bo'lmagan hujayra liniyalariga qarshi sinovdan o'tkazilmagan. Gelenin [40% alantolakton (1) (1-rasm) va 60% izoalantolakton(12) (2-rasm)] deb nomlanuvchi birikmalar aralashmalarining inson limfoblastoidi *Raji hujayralari* o'sishiga ta'siri siklofosamid va fluorouratsil kabi tijorat dorilarining ta'siridan ko'proq ko'rinadi.

va metotreksat faolligiga yaqin bo'ladi [87]. Ushbu natijalar juda istiqbolli ko'rinadi, ammo tasdiqlashni talab qilishi mumkin, chunki mualliflar IC_{50} qiymatlarini ko'rsatmaydi va Heleninning tarkibi va tozaligi tekshirilmagan. Shunisi qiziqki, *Inula* turkumi o'simliklari birikmalarining o'smaga qarshi ta'sir mexanizmi bo'yicha olib borilgan izlanishlarning aksariyati eng faollari bilan emas, balki o'rtacha faollik ko'rsatadiganlar bilan bog'liqdir. Ushbu tadqiqotlar asosida asosiy birikmalarning antiproliferativ ta'siri apoptozni turli usullar bilan yuborish bilan bog'liq degan xulosaga kelindi: (a) NF- κ B signal yo'lini ingibirlash orqali. Masalan, *ergolid* (6-rasm) T hujayralariga qarshi va SK-28 melanoma hujayralariga [54] qarshi *inuviskolid* (27) (4-rasm); (b) DNKning shikastlanishiga olib keladi. Masalan, gepG-2 ga qarshi *alantolakton* (1) (2-rasm), *tomentosin* (63) (9-rasm) va *inuviskolid* 27 (4-rasm), inson melanoma hujayralariga qarshi, ATM/R va kinazalarini faollashtiradigan DNK alkilatsiyasi bilan G2-M tutilishini keltirib chiqaradi [54]; (c) "apoptoz oqsili ingibitörü" (AOI) oilasining a'zosi bo'lgan omon qolish darajasini pasaytirish orqali, masalan, polyADF ribosopolimazaning ajralishi va sitoxromning ajralib chiqishini faollashtirish. Masalan, 1,6-O,O-diatsetilbritannilakton (13) (2-rasm), HL-60 hujayralariga qarshi [85] va alantolakton (1) (1-rasm) U87 hujayralariga qarshi. Ushbu so'nggi tadqiqotda alantolaktonning toksikligi va qon miya to'siqni sig'imi *in vivo* bilan baholandi. Saratonni ximopreventiv mexanizmlari nafaqat antiproliferativ ta'sirni, balki antimutagen ta'sirini ham o'z ichiga oladi, chunki alantolakton (1) (1-rasm) va 5-epoksialantolakton (4) (2-rasm) zararli detoksifikatsiya qiluvchi va antioksidant fermentlarni 2 fazasini qo'zg'atishni o'z ichiga oladi, Nrf2-ARE yo'li bilan vositalangan quinonereduktaza (QR) va glutatyon S-transferaza (GST) kabilarda sodir bo'ladi [88].

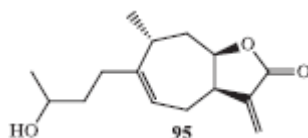
1.3.2.Yallig'lanishga qarshi faollik. *Inula* turkumi o'simliklari birikmalari fosfolipaza A2 (PLA2), sikloksigenaza (COX) va lipoksigenaza (LOX) va azot oksidi (NO) ishlab chiqaradigan nitrokoksidentaza (NOS) i kabi araxidon kislotasi

(AA) metabolizlaydigan fermentlarning ferment faolligini modulyatsiya qilishga qodir. Ushbu fermentlarni ingibirlash yallig'lanishning hal qiluvchi mediatorlari bo'lgan AA, prostaglandinlar (PG), leykotrienlar (LT) va NO ni ishlab chiqarishni kamaytiradi.

1.3.2.1.NO ingibirlash. Ulardan biri yallig'lanishga qarshi faollikni baholashning sinchkovlik bilan ishlab chiqilgan modellari bo'lib, LPS-stimulyatsiyalangan RAW264.7 hujayralarda NO ishlab chiqarilishiga qarshi *Inula* turkumi o'simliklarini ajratib olingan birikmalarining ingibirlash ta'siriga qaratiladi (4-jadval). 70–72 birikmalar ijobiy nazorat sifatida ishlatiladigan aminuanoidinga nisbatan yuqori faollikni namoyish etadi (4-jadval), IC_{50} qiymatlari boshqacha, ammo mualliflar tomonidan ko'rsatilgan qiymatlar ko'rsatildi[28]. Shuni ham ta'kidlash kerakki, ushbu uchta birikma RAW264.7 hujayralarga nisbatan sitotoksik faollikni namoyon etmaydi va bunday baholash adabiyotda kam uchraydiganligini ta'kidlash kerak. Xuddi shu mezonlar 73 va 74 birikmalar uchun qabul qilindi, bu yerda mualliflar RAW264.7 dagi LPS-induktsiyalangan-NO ishlab chiqarilishini (ijobiy nazorat sifatida aminoguanidindan foydalangan holda) sezilarli darajada ingibirlashini ko'rsatmoqdalar, ammo agar qo'lyozmada ishlatilgan qismni boshqalarga o'zgartirsak keng tarqalgan (mM) faqat 73 birikma mezonlarga javob beradi. 4-jadvalni tahlilidan seskviterpen laktonlar LPS-stimulyatorli RAW264.7 hujayralarda NO ishlab chiqarilishining eng yaxshi ingibitori ekanligi haqida xulosa qilish mumkin. Bir nechta mualliflar tomonidan da'vo qilingan ba'zi tuzilish/faollik munosabatlari taxmin qilinishi mumkin. Masalan, α -metil- γ -laktonlarning quyi ingibitor faolligi, α -metilen- γ -lakton fragmenti birikmalar faolligi uchun juda muhim ekanligini ko'rsatadi [46]. Gidroksil guruhlarining atsetillanishi odatda lipofillikni kuchaytiradi, natijada hujayra membranalari orqali yaxshiroq kirib boradi va NO ishlab chiqarilishiga ingibitor ta'sir kuchayadi, shuningdek, C-2 yoki C-6 psevdoguayanoididlarida gidroksil guruhining mavjudligi inhibitiv ta'sir uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega

ekanligini ko'rsatadi [15]. Bir nechta tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, α -metilen- γ -lakton va propen metal efir zanjiri yallig'lanishga qarshi faollik uchun javobgar bo'lgan asosiy kimyoviy xususiyat bo'lishi mumkin[23]. Shunga ko'ra 14-CH₃ ning α -orientatsiyasi mavjudligi ksantanolid hosilalarining ingibitor ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Ushbu xulosalar 10-epi-4H-tomentosin(95) (15-rasm) va 4H-tomentosin(68) o'rtasidagi IC₅₀ qiymatlariga asoslanadi(10-rasm), garchi ushbu birikmalar model sifatida qo'llagan ijobiy nazoratga qaraganda kamroq faol bo'lsa-da, ayrim hollarda ajratib olingan birikmalar ham ularning toksikligi uchun baholanmaydi, shuning uchun[15] 20–23, 28–39, 43, 44, 46 va 48 aralashmalarining hech biri RAW264.7 makrofaglari NO ishlab chiqarishni ingibirlash uchun ularning samarali konsentratsiyasida sitotoksikligi muhim ahamiyatga ega emasligini aniqlangan. Ushbu natijalar, shuningdek, *Inula hupehensis*dan yallig'lanish kasalliklarini davolashda xitoy o'simlik dorisi sifatida foydalanish uchun izoh beradi va ular yangi yallig'lanishga qarshi vositalarni ishlab chiqarishda foydali bo'lishi mumkin. Yallig'lanish kasalliklarida ishlatiladigan yana bir dorivor o'simlik bu - *Inula britannica* var. *Chinensis* bo'lib, ilmiy izohlash uchun LPS-stimulyatorli RAW264.7 hujayralarida uning ikkinchi darajali metabolitlarining NO hosil bo'lishiga ta'siri o'rganib chiqilgan. Mualliflar yanada faol ijobiy nazoratni qo'lladilar, partenolid (49) (7-rasm) va eupatolid (59) IC₅₀ ijobiy nazorat qilish uchun olingan usulga o'xshashligini aniqladilar, ammo inulanolid B (75) va inulanolid C(76) da bu ko'rsatkichlar pastroq edi (4-jadvalda IC₅₀ qiymatiga qarang). Tuzilish-faollik munosabatlarini aniqlashtirish uchun juda muhim natijalar mavjud, ammo aftidan, shiddat bilan gvayanolidning mavjudligi faollikni kuchaytiradi. Tez orada yangi dimer sesquiterpenelaktonlar hali ham topilib, sinovdan o'tkazilayotganligini hisobga olgan holda, ushbu ma'lumotlarni tasdiqlash uchun ko'proq ma'lumotlar olinishi kutilmoqda [89]. Britanin (40) (6-rasm) azot oksidi (NO) va prostaglandin E2 (PGE2) ishlab chiqarishni ingibirlay oladigan boshqa bir birikma bo'lib, u RAW264.7 hujayralar bilan -stabillashtirilgan lipopolisaxaridda (LPS) induktiv NO sintaza (iNOS) va sikloksigenaza (COX) -2

ni ifoda etadi. Bundan tashqari, britanin (40) bu yerda yallig'lanishli sitokinlarni, masalan TNF- α , IL-1 β va IL-6 ta'sirini kamaytiradi. Bundan tashqari, LPS bilan qo'zg'atilgan RAW264.7 hujayralaridagi MAP kinazlarining fosforilanishi (p38 va JNK) britanin (40) tomonidan so'ndiriladi. Bundan tashqari, britanin (40) LPS tomonidan qo'zg'atilgan NF- κ B faollashuvini ingibirlaydi, bu I κ B α buzilishining bekor qilinishi bilan bog'liq bo'ladi va keyinchalik yadroviy p65 darajalarini pasaytiradi[90]. Britanin (40) ning faolligi (6-rasm) *Inula japonica* yallig'lanishga qarshi etnofarmakologik qo'llanilishini tasdiqlaydi.



15-rasm. 10-epi-4H-tomentosinning tuzilishi.

1.3.2.2.Araxidon kislota yo'liga ta'siri. Yallig'lanish jarayoniga qarshi kurashning yana bir yo'nalishi arachidon kislota yo'lini anglatadi. Har xil eksperimental usullar ishlab chiqilgan va *Inula* turkumi o'simliklaridan ajratib olingan birikmalari sinovdan o'tkazildi. Eng qiziqarli ishlardan biri bu *Hernandez* va hamkasabalari tomonidan [33] *in vivo* ravishda va *in vitro* sharotida *Inula viskoza* o'simligidan ajratib olingan bir necha ikkilamchi metabolitlarning yallig'lanish faolligini o'rganish bo'lib, bu turning etnofarmakologik qo'llanilishining ilmiy isbotini beradi. Ba'zi birikmalar fosfolipaza A2 (PLA2) bilan qoplangan panjaning shishiga qarshi samarali ekanligi isbotlandi, bu eng muhim natija 7-O-metilaromadendrin (77) (12-rasm) (ID₅₀ 8 mg / kg) va sakuranetin (78) (12-rasm) (ID₅₀ 18-mg/kg) birikmalarida namoyon bo'ldi. 12-O-tetradekanoylforbolbol 13-atsetat (TPA) –indutsirlangan quloq edemasiga qarshi 3-atsetil-7-O-metillaromadendrin (79) (ID₅₀ 185 mkg / quloq) va sakuranetin (78) (ID₅₀ 205 mkg / quloq) eng kuchlilar ekanligi aniqlandi [33]. TPA tomonidan qo'zg'atilgan quloq shishi holatida, indometazin (ID₅₀ 125 mkg / quloq), aknaunli dori bilan olingan natijani, PLA2 bilan bo'lganidek. - aniqlanmagan panjaning

shishi, ular ma'lum bo'lgan faol birikma bilan olingan natijani ko'rsatmasa ham, tsiproptadin nazorat sifatida ishlatilganligini ko'rsatadi. *In vitro* baholashda tajriba ostidagi hujayralarda leykotrien B₄ (LTB₄) avlodidan foydalanib, 3-atsetil-7 O-metilaromadendrin (79) (12-rasm) (IC₅₀ 15 mkm) va sakuranetin (78) (12-rasm) (IC₅₀ 9 mkM) eng samarali edi, faol birikmaga nisbatan sakuranetin yaxshiroq, IC₅₀ qiymati 14 mkm [33] bo'lgan apigenin ishlatilgan. Inuviskolid (27) (4-rasm) qiziqarli sesquiterpenoid bo'lib, uning leykotsitlar ekzotsitozasi (elastaza) bilan bog'liq ba'zi fermentlarda va PLA₂ va COX kabi lipidlar vositachilarining aylanishida ingibitor ta'siri baholandi[91]. Natijalar shuni ko'rsatdiki, inuviskolid(27) (4-rasm), odam leykotsitlari elastazasini ingibirlashni sezilarli darajada susaytiradi, 2 minutdan keyin 70% ingibirlashni ko'rsatadi, asalarining zaxaridan olingan PLA₂ ga qarshi IC₅₀ qiymati 80,5 mM ni tashkil qiladi va shuningdek sikoksidrogenaza-1 (COX-1) ni 50 mM (40%) da ingibirlaydi. Bundan tashqari, induktsiyalangan dermatitning amurin modelida filtrlashda teridagi leykotsitlarni kamaytiradi [91]. Keyinchalik, inuviskolid (27) (4-rasm), tomentosin (63) (9-rasm) bilan LPS yoki PMA bilan stimulyatsiyasida PBMClardan yallig'lanishga qarshitsitokinnlarning sekretsiyasiga ta'sirini baholash uchun *in vitro* sinovdan o'tkazildi [Abrham va boshqalar, 2010]. Natijalar shuni ko'rsatdiki, ikkala birikma ham IL-2, IL-1 β , IFN γ ishlab chiqarishning pasayishiga va p65 / RelA of NF- κ B va STAT1 transkripsiya omillari tarkibidagi protein darajasida kamayishiga olib keladi [13,44]. PAF (trombotsitlarni faollashtiruvchi omil) tomonidan qo'zg'atilgan PMNlardan β -glyukuronidazani chiqarilishiga qarshi ingibitorlik faolligi (trombotsitlarni faollashtiruvchi omil) baholandi va 11, 13-digidroalantolakton (6) va (4S, 8S, 10R) -12-gidroksi-eudesma-5 (6), 7 (11) -dien-12,8-olid (7) (2-rasm), astma tipidagi kasalliklarni davolashda ishlatiladigan *Inula racemosa* da aniqlangan, potentsiali- PAF effekti (inhibitirlik koeffitsienti 65,4% va 10,5 MM kontsentratsiyasida 80,5%).

1.3.2.3. Transkripsiya omillariga ta'siri / genni ekspressiyasi.

Gen ekspressiyasini modulyatsiya qilish uchun *Inula* turkumi o'simliklari birikmalarining hujayra ta'sir mexanizmlari ham faol o'rganilgan. Eupatolid (59) ni (8-rasm) LPS bilan stimulyatsiya qilingan RAW264.7 hujayralarida NO va PGE2, shuningdek iNOS va COX-2 proteinini ishlab chiqarishni ingibirlashi aniqlangan[92]. Eupatolid (59) (8-rasm) AKT fosforlanishini va MCF-7 hujayralari tomonidan ishlab chiqarilgan LI294002 tomonidan Akt ni ingibirlaydi [Li va boshqalar, 2010b]. NF- κ B faolligini ergolid (46) bilan bostirish NF- κ B yadro translyatsiyasini inhibe qilish bilan bog'liq bo'lishi mumkin, bu I κ B degradatsiyasining blokadasini va faol NF- κ Bning to'g'ridan-to'g'ri modifikatsiyasi natijasida yuzaga keladi [93]. Shuningdek, u NF- κ B ning DNK bilan bog'lanish faolligini va NF- κ B ni p65 subbirlikning yadroviy translyatsiyasini bostirishi, bu esa NF- κ B ga bog'liq gen transkripsiyasi TPA-stimulyatsiyalangan He La hujayralarini ingibirlashiga olib keladi. Boshqa natijalar shuni ko'rsatdiki, ergolid (46) (6-rasm) PKC α -IKK faolligini ingibirlash orqali NF- κ B faollashuvini bostiradi, bu PKC α ni yallig'lanishga qarshi dorilar uchun molekulyar nishom sifatida beradi. Yaponikon A (69) (11-rasm) yangi yallig'lanishga qarshi vositalarni ishlab chiqarish uchun qiziqarli birikma sifatida ma'lum qilindi, chunki u TNF- α bilan bog'lanib, biologik faolligini o'zgartiradi (TNFR1 ga tanlab bog'lab qo'yishni ingibirlaydi, TNF- α stimulyatsiya qilingan hujayralardagi TNFR1-vosita signalini samarali ravishda blokirovka qiladi va uning antiviral immunitetini buzmasdan *in vivo* sharoitida yallig'lanishni antogonlashtiradi. Tarkibida norbornen birligini saqlaydigan yangi sesquiterpenoid dimerlar, ya'ni inulanolid B(75) va C(76) lar (11-rasm) va eupatolid (59) (8-rasm) LPS qo'zg'atuvchi NF- κ B faollashuvida kuchli ingibitor faollikni namoyish etdilar (IC₅₀ qiymati 0.49.0.48 va 1.54. mos ravishda mM; partenolid ijobiy nazorat sifatida IC₅₀ 2.97 mM ishlatilgan). Ushbu natijalar *Inula britannica* var. *chinensis* o'simligidan Osiyoda shamollash kasalliklariga qarshi foydalanish uchun ilmiy izoh berdi. Bundan tashqari, ushbu o'simlikda mavjud bo'lgan bigelovin (48) (6-

rasm) TNF- α -stimulyatorli endotelial hujayralarga VCAM-1, ICAM-1 va E-selektinn ingibrlash orqali monosit yopishishini to'sishi ma'lum, va endotelial hujayralar yuzasida elektron belgini tanlash [94]. 1,6-O, O-Diatsetilbritannilakton (13), britannilakton (14) va 1-O-atsetilbritannilakton (15) (2-rasm) yallig'lanishga qarshi vositalar sifatida qabul qilingan seskviterpenlaktonlarning 1,10-seko-evdesmanolidlar oilasiga kiradi. Dalillar mavjudki, 1,6-O, O-diatsetilbritannilakton (13) (2-rasm) IKK β ning fosforillanishini sezilarli darajada susaytirdi va yuqorida keltirilgan uchta birikmaning orasida eng yuqori yallig'lanishga qarshi ta'sirini ko'rsatdi. 1,6-O, O-diatsetilbritannilakton (13) (2-rasm) ning endotelial hujayralarni faollashishi va uning LPS bilan davolangan makrofaglar bilan o'zaro ta'siri [95] ham o'rganilgan va aniqlangan hamda VCAM-1, OPN, MMP-9 va tenaskin-c ekspressiyasini kamaytirish orqali endotelial hujayralar va makrofaglar orasidagi yopishishni ingibirlaydi. Seskviterpen laktonlarning 1,10-seko-evdesmanolidlar oilasining eng ko'p o'rganilgan vakili 1-O-atsetilbritannilakton (15) hisoblanadi (2-rasm). 2007 yilda bir necha darajadagi LPS tomonidan rag'batlantirilgan yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lgan VSMC preparatlarida isbotlangan. 1-O-asetilbritannilakton (15) tomonidan COX-2 aktivatsiyasining modulyatsiyasi (2-rasm) VSMC larda yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishi mumkin, bu mexanizm NF- κ B faollashishiga to'sqinlik qilishi va faol NF- κ B ni to'g'ridan-to'g'ri o'zgartirishi mumkin. Bundan tashqari, 1-O-atsetiltritannilakton (2-rasm), NF- κ B ni ngibitorlab kinaz- β ning faolligini blokirovka qilish va fNF- κ B- α nu ingibirlanishini buzilishini bostirish orqali yallig'lanish bilan bog'liq genlarning ingibrlashi aniqlangan. Keyinchalik, Liu va hamkasabalari [96] 1-O-atsetilbritannilakton (15) (2-rasm) ning ta'sirini VSMC tarqalishi va apoptozga ta'sirini aniqlab berdi va PDGF (trombotsitlardan olingan o'sish koeffitsienti) ni madanilashtirilgan VSMCda DNK sintezini va ko'payishini ingibirlashini ko'rsatdi. Bundan tashqari, 1-O-atsetilbritannilakton (15) (2-rasm), shuningdek proliferativ VSMClarda apoptozni keltirib chiqardi, bu haddan tashqari proliferativ hujayralarni yo'q qilish uchun foydali vosita va arteriya shikastlanishi natijasida

kelib chiqqan restenozizdan tomirlarni himoya qiladi [96]. Xuddi shu guruh 1-O-atsetilbritannilakton 15 (2-rasm) selekoksib dozasi kamaytirishi mumkinligini aniqlagan [97]. Shuningdek, 1-O-atsetilbritannilakton (15) (2-rasm) kalamushlarni buyrak hujayralari apoptozini ingibirlash, oksidlovchi-stressli geni bostirish orqali buyrak usti shikastlanishidan himoya qiladi. Seskviterpen lactonlaridan tashqari, flavonoidlar shamollashga qarshi ta'sir ko'rsatishda muhim ahamiyatga ega, masalan, *Inula britannica* o'simligidan ajratib olingan 45.5%-kversetrin (81); 4.33% -spinacetin (82); 1.85% isorhamnetin (83); 25.85%-luteolin (84); 12.96%-6-methoxyluteolin (85) aralashmasi ekstrakti samarali vositadir.

1.3.3. Mikrobga qarshi faollik.

1.3.3.1. Virusga qarshi faollik. *Inula crithmoides* o'simligi ildizi ekstraktining asosiy tarkibiy qismi, 1,5-di-O-kofeoilxinin kislota (87) (13-rasm), OIV-1 ning kuchli ingibitori bo'lib, hozirgi vaqtda OIVning yangi terapevtik agenti sifatida foydalanilmoqda [98] Bundan tashqari, xitoylik olimlar OIV/OITS va gepatit B ni davolash uchun ushbu aralashmani klinik tadqiqotlarini boshlashdi[98].

1.3.3.2. Zamburug'ga qarshi faollik. Tomentosin (63) (9-rasm) zamburug'ga qarshi faolligi bir necha yil oldin *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* va *Trichophyton mentagrophytes* larga qarshi 1mg/ ml konsentratsiyada [99] *in vitro* tahlilida isbotlangan. Uzunning ajratilgan barg to'qimalarida *Plazmapara viticola* zamburug'i natijasida paydo bo'lgan chiriyotgan hujayralarga qarshi hamda ba'zi boshqa birikmalar, masalan, kostitsid kislota (86) (3-rasm), alantolakton (1) (1-rasm) va izoalantolakton (12) (3-rasm), ham, shuningdek, bu zamburug'larfa nisbatan ingibitorlik faolligi kuzatildi [100]. Izoalantolakton (12) (2-rasm) insonning patogen zamburug'lari *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Geotrichum Candum*, *Candida tropicalis* va *Candida albicans* mos ravishda 50,50,25,25 va 25 mkg/ml konsentratsiyada ingibirlashi aniqlangan. Nihoyat, timol hosilalarini zamburug'ga qarshi faolligi, ya'ni 8-gidroksi-9,10-

diizobutiriloksitimol (89) (13-rasm) *Rizoctonia solani*, *Phytophthora melonis* va *Peronophythora litchiga* qarshi o'rtacha ingibitor faollikni ko'rsatdi.

1.3.3.3. Antibakterial faollik. Antibakterial faollik eng ko'p o'rganilgan mikroblarga qarshi faollik edi, ammo ba'zi tadqiqotlar sof birikmlarda emas, balki aralashmalarda ham olib borilgan. Atlantolakton (1) (1-rasm) eng ko'p aniqlangan toza birikma hisoblanadi hamda *Pseudomonas aeruginosa* va *Bacillus cereus*ga qarshi juda faol (streptomiksin ijobiy nazorat sifatida ishlatiladigan) va *Shigella dysenteriae* ga qarshi o'rtacha darajada faol bo'lib, uni bakterial dizenteriyada qo'llashni taklif qiladi, ammo uning aniq harakat ta'siri noaniqligicha qolmoqda [101]. 4α , 5α - Epoksialantolakton (2) (1-rasm), ampitsillin (MIC 25.0 mg/ml) ga qaraganda *Bacillus cereus*ga nisbatan faolroq (MIC 15.5mg/ml) [39]. Alantolakton (1) (1-rasm), diplofillin (3) va izoalantolakton (12) (2-rasm) *Inula helenium* o'simligi ildizlaridan olingan efir moylarining antistafilokokk faol tarkibiy qismlari sifatida aniqlandi [41]. Mualliflar tuzilish / faollik munosabatlarini o'rganib chiqishdi va α , β -metilelakton halqasi bilan bir qatorda eudesman yadro qo'shbog'lari *Staphylococcus aureus*ga qarshi mikroblarga qarshi faollik uchun zarur bo'lgan tarkibiy xususiyatlardir. Bundan tashqari, konformatsion analizda lakton tutilishining maqsadli biomolekulalar bilan bog'langan mintqa bilan o'zaro ta'siriga ta'sir ko'rsatadigan va diplofillinning(3) antistafilokokk faolligini yuqori darajada tushuntirish mumkin bo'lgan farqlar aniqlandi (2-rasm). Boshqa bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, izoalantolakton (12) (2-rasm) *Staphylococcus aureus* ining α –toksini ekspressiyasini juda past konsentratsiyalarda ingibirdaydi [39], bu erda 8-gidroksi-9,10-diizobutiriloksitimol (89) *Staphylococcus aureus* va *Escherichia coliga* qarshi o'rtacha antibakterial ta'sir ko'rsatadi [39]. Quersetin hosilalari, shuningdek ularning mikroblarga qarshi faolligi tekshirildi va 3,3-di-O-metilkversetin (80) (12-rasm) *Bacillus cereus* (MIC 62.5 mg/ml) va va *Salmonella typhimurim*(MIK 125 mg / ml) ingibirlovchi bakteriya hujayra devorlariga va sitoplazma membranalariga zarar etkazishda samarali ekanligi aniqlandi [34]. *Inula*

viscose dan ajratib olingan alantolakton (1) (1-rasm) va izulaantolakton (12) (2-rasm); *Inula racemos*adan ajratib olingan tomentosin (63) (9-rasm) hamda *Inula helenium*dan ajratib olingan 4, 5a-epoksialantolakton (2) (2-rasm)larning antiseptik va mikroblarga qarshi funktsiyasini an'anaviy tibbiyot tasdiqlaydi.

1.3.3.4. Antiprotozoal faollik. Ba'zi germakranolid hosilalari *Trypanosoma brucei rhodesiense* va *Plasmodium falciparum*ga [62] qarshi toksikligi uchun baholandi(3'R, 4'S- va 3'S, 4'R) -9 β -(3',4-epoksi- 3'-metilpentanoyloksiya) partenolid (51) va (52) (8-rasm) sut emizuvchilarni boshqarish hujayralariga nisbatan past sitotoksikligi bilan *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC₅₀ 0.003 mkg / ml tomelarsoprol) ga nisbatan faol edi (IC₅₀ 0.26 mkg/ml).

1.3.4. Antidiabetik faollik. *Inula viscosa* o'simligi ekstrakti ustida olib borilgan tadqiqotlar flavanon 7-O-metilaramendren (77) ni ajratib olishga imkon berdi (12-rasm), bu potentsial antidiyabetik vosita sifatida baholandi [69]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, 7-O-metilaromadendrin (77) (12-rasm), gPARKnig genini va oqsil darajasini PPAR γ 2 ga oshirish orqali qo'zg'atishi va PI3K va AMPK ning insulin bilan ishlaydigan fosforillanishini faollashtirish orqali insulin qarshiligini oshirishi mumkin. 2-toifa diabet kasalligini davolash uchun potentsial nomzod [69]. Ushbu natijalar diabet kasalligini davolash uchun Marokashdagi *Inula viscosa* o'simligini an'anaviy qo'llanilishini qo'llab-quvvatlaydi.

1.3.5. Insektisid/larvitsid/akaritsid faollik. Ma'lumki, *Aedes aegypti* chivinlari keltitib chiqargan isitmani davolash sog'liq uchun jiddiy muammolarni keltirib chiqaradi, shuning uchun bu chivinga qarshi lichitsid faolligini baholash odatiy holdir. Eudesmanolidlar hisoblangan alantolakton (1) (1-rasm) va izoalantolakton (12) (2-rasm) *Aedes aegypti* birinchi instar lichinkalariga qarshi larvitsid faolligini yuqori darajada ko'rsatdilar [39]. Alantolakton (1) (1-rasm), shuningdek, *Aedes albopictus*ga nisbatan sezilarli darajada toksik hisoblanadi. Boshqa birikmalar, masalan, lupeol (88) (13-rasm), *Tetranychus cinnabarinus* karmin o'rgimchagiga

qarshi *in vitro* sharoitida akaritsid faollikni ko'rsatadi. Lupeol (88) ning (13-rasm), GSTs, Ca²⁺-ATPase, SOD ga ta'siri va *Tetranychus cinnabarinus* tarkibidagi oqsil miqdoriga ta'siri tahlil qilindi va statistik tahlil shuni aniqladiki, kanalar asosiy ferment faolligi lupeol (88) tomonidan o'zgartirildi [73].

1.3.6. Boshqa ta'sirlar. *Inula* turkumi o'simliklari ikkilamchi metabolitlar uchun turli xil farmakologik ta'sirlar aniqlangan, jumladan, antidepressant (Yuetai., 2006), gepatoprotektiv [35] va antioksidant [71] kabi, ba'zi bir misollarni eslatib o'tish kifoya, ammo asosiy muammo sundaki ushbu ma'lumotlarning yo'qligi yoki statistik tadqiqotlar yo'qligi va mualliflar bir necha marta faol fraktsiyadan boshlanib, so'ngra ikkinchi darajali metabolitlarni aniqlaydilar, ammo ularning bioaktivligini tasdiqlamaydilar. Ushbu jihatlarning barchasi hisobot natijalarini ishonchsiz holga keltiradi. Bu erda diqqat qilish mumkin bo'lgan yana bir misol, inulavosin (90) ning antigenmelagen ta'sirini baholash bo'yicha ish (13-rasm), bu uning fermentlarga ta'sir qilmasdan melanin tarkibini kamaytirib faolligi yoki B16 melanoma hujayralarida tirozinaza yoki Tirp1 transkripsiyasi melanogenez ingibitori ekanligini isbotladi..Inulavosin (90) (13-rasm) tirozinazani lizosomalarga noto'g'ri joylashishi natijasida melanogenezni ingibirleydi[75].

1.3.7. Qora andiz turlarini xalq tabobatida, hamda tibbiyotda qo'llanilishi

Hammaga ma'lumki, butun tirik organizm uchun zarur bo'lgan organik irikmalarni anorganik moddalardan faqat o'simliklarga sintez qila oladi. Qora andizning quritilgan kesmasidan tayyorlangan kukun, balg'am ko'chiruvchi dori sifatida hamda me'da va ichak kasalliklarida ishlatiladi. Qora andizdan aholi juda keng miqyosida foydalanmoqda. Qora andizdan tayyorlangan kukundan aholi asosan hazm qiluvchi va oshqozon-ichak trakti kasalliklariga qarshi vosita sifatida foydalanishadi. Biologik faol moddalar o'simlikning er ustki organlarida (poya, barg, gul) asosan gullash davrida, meva va urug'larida esa ularning to'liq etilishi davrida, er ostki organlarida vegetatsiya davri oxirlarida (ko'pincha kech kuzda) maksimal miqdorda to'planadi. O'simlik ekstrakti tarkibidagi faol tamoyillarni

izlash ko'p hollarda ilmiy bilimlarga bog'liq, ammo bu an'anaviy o'simliklardan foydalanishning oldini olishga aylanishi kerak.

2- Bob. Olingan natijalar va adabiyot ma'lumotlarning qiyosiy tahlili

2.1. *Inula helenium* o'simligini umumiy tavsifi.

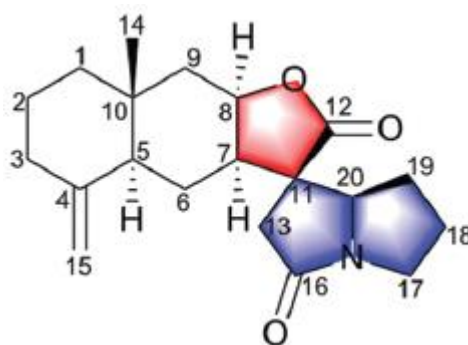
Inula turkumi o'simliklari dunyoning barcha qit'alarida o'sadi. Qora andiz (*Inula helenium*) Astradoshlar (*Asteraceae*) oilasiga mansub, ko'p yillik, bo'yi 100-150 sm bo'lgan o't o'simlik. Poyasi bitta yoki bir nechta, tik o'suvchi sertuk, yuqori qismi shohlangan. Barg plastinkasi tishsimon qirrali bo'lib, yuqori tomoni siyrak va qattiq tukli bo'ladi. Poyaning yuqori qismidagi barglari bandsiz, pastdagilar esa qisqa bandi bilan poyada ketma-ket o'rnashgan. Gullari tillarangli bo'lib, savatchaga to'plangan. Savatchalar poya va shohlarning yuqori qismida qalqonsimon yoki shingilsimon gul to'plamini tashkil etadi. Mevasi cho'ziq, to'rt qirrali jigarrang. Savatchaning o'rama barglari cherepitsaga o'xshab joylashgan. Bargchalari tuxumsimon qayrilgan va juda ko'p tuklar bilan qoplangan. Gullarning kosacha bargi tukga aylanib ketgan, tojibargi va otaligi 5 tadan, onalik tuguni 1 xonali pastda joylashgan. O'simlikning ildizi, urug'lari hamda barglari qadim zamonlardan beri insoniyat ehtiyoji uchun ishlatib kelinadi. Qurtilgan er ustki qismining metanoldagi ekstraktini tadqiq etish natijasida β -sitosterol, stigmasterol, ursol kislota, olein kislotasi va brassikasterol borligi aniqlandi. *Inula helenium*. dan olingan organik ekstraktni o'rganish natijasida izoflavon, rotenoid va izorotenoid ajratib olindi va identifikatsiya qilindi. Ajratib olingan birikmalardan ikkitasi *Candida albicans*ga qarshi antibakterial faollikka egadir. *Inula helenium*. o'simligidan ajratib olingan metanol ekstraktidan ajratib olingan polifenol amid N-trans-feruloid-4'-O-metildofamin *Staphylococcus aureus* ga qarshi ingibitorlik taxsiriga egadir. Barglari oziq-ovqat bo'yog'i sifatida ishlatilishi mumkin. Faqatgina zarur xolatlardagina o'simlikni barglaridan oziq modda sifatida foydalanish mumkin. Barglaridan olinadigan to'q qizil ragli bo'yoq is'temol uchun yaroqli bo'lib, tort va marmeladlarga rang berishda ishlatiladi. Xalq tabobatida o'simlikning turli qismlari diuretik va surgi dori hamda shifobaxsh(yaralarni davolovchi) vosita sifatida qo'llanadi. Ildizi afrodoziak

hamda diuretik va bo'shashtiruvchi xususiyatga ega. Istisqoni davolashda ham ishlatilishi mumkin. Barglaridan shamollashni davolashda foydalaniladi. O'simlik barglaridan ezish yoki qaynatish orqali olingan ekstraktdan yiringli yaralarni davolashda foydalaniladi. Barglaridan olingan ekstrakt esa yaralarni davolashda ishlatiladi. Kukun xolatidagi urug'lari turli nisbatlarda kosmetik vosita va bo'yoq sifatida ishlatiladi. Urug'lari zaharli xususiyatga egadir. O'simlik og'ir metallar, jumladan, kadmiy metalli mo'tadil miqdorda zararlangan tuproqlarni biotozalash sifatida ishlatish potensialiga ega.

2.2. *Inula helenium* o'simligidan ajratib olingan alkaloidlarni tuzilishini usbotlash.

Inula helenium ildizini metanol bilan ekstraksiya qilish natijasida ajratib olingan alkaloidlarni tuzilishini ko'rib chiqamiz: eudesmanolid–pirrolizidin spiro[5.5] halqasiga ega ikki seskviterpen alkaloidlar spiroalanpirroid A va B hamda seskviterpen-amino kislota adduktlar gelenalanprolin A va B.

Spiroalanpirroid A rangsiz kristallar ko'rinishida ajratib olingan, $C_{20}H_{27}NO_3$ molekulyar formulasiga ega (1-rasm). *HRESIMS* ga ko'ra m/z 352.1882 $[M+Na]^+$, hamda $C_{20}H_{27}NO_3Na$, 352.1883 hisoblangan). 1H va ^{13}C *YaMR-spektr* ma'lumotlarga ko'ra (1-jadval) ekzotsiklik qo's bog'larning $[\delta_H$ 4.81(d, $J=1.0$ Hz), 4.53 (d, $J = 1,0$ Hz); δ_C 105.6/149.2], metil guruhi singleti (δ_H 0.80), ajratilgan metilen guruhi (δ_H 3,11 (d, $J=16,3$ Hz), 2.62 (d, $J = 16,3$ Gts); δ_C 38.4], ikkita sp^3 gibridlangan to'rtlamchi uglerod atomi (δ_C 34.0, 55.8) va ikkita karbonil guruhlar (δ_C 172.8, 178.4) signallari namoyom bo'ladi.



1-rasm. Spiroalanpirroid A ning tuzilishi.

^1H - ^1H COZY spektrining batafsil tahlili molekuladagi C-1 – C-2-C-3, C-5-C-6-C-7-C-8-C-9 va C-17-C-18-C-19-C-20 subbirliklarga mos keladigan spin sistemasini mavjudligini ko'rsatdi (2-rasm). Bular orasidagi bog'liqlik spin sistemalarini *HMBC* ma'lumotlari asosida aniqlandi. H-15 ning C-3, C-4 va C-5; H-3 bilan C-1 va C-5 va H-14 bilan C-1, C-5, C-9 va C-10 ni korrelyatsiyalari 4a-metil-1-metilendekagidranaftalenni halqasini tayinlashga olib keldi (2-rasm). U erda H-8 dan uglerod C-12 gacha bo'lgan *HMBC* korrelyatsiyasi yo'q bo'lsa-da (δ_{C} 178.4), H-7 ning C-11 va C-12 bilan o'zaro bog'liqligi va H-13, C-7, C-11 va C-12 bilan taqqoslash bilan birlashtiriladi.

1-Jadval.

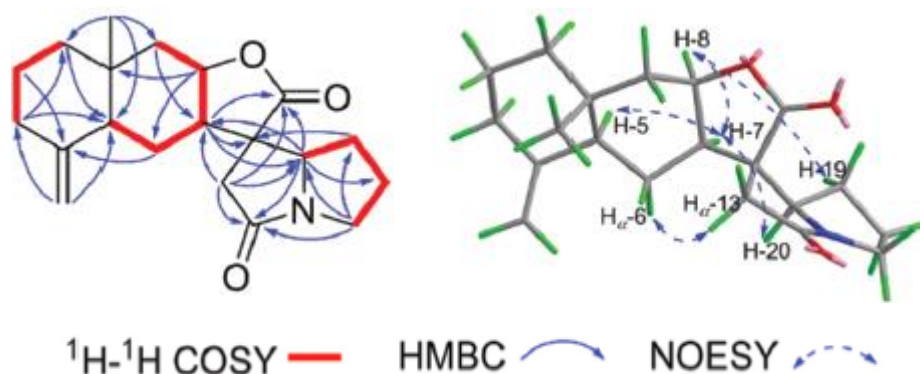
Spiroalanpirroid A va spiroalanpirroid B ning ^1H (400 MHz) va ^{13}C (100 MHz) YaMR-spektr ma'lumotlari.

(erituvchi - CD_3OD hamda δ - ppm, J in Hz).

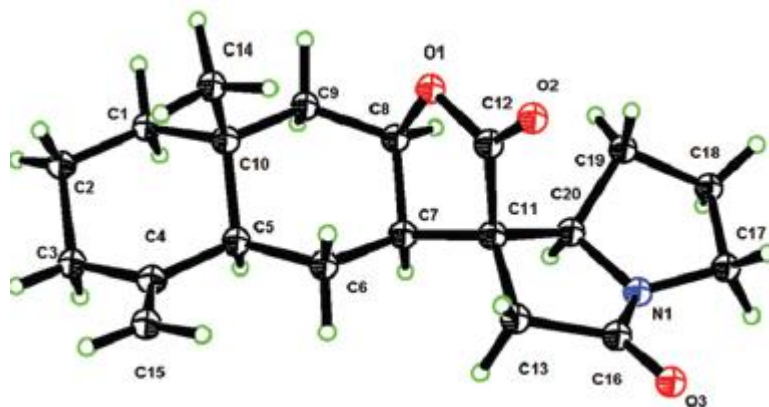
№	Spiroalanpirroid A		Spiroalanpirroid B	
	δ_{H} J(Hz)	δ_{C}	δ_{H} J(Hz)	δ_{C}
1	1.33 td (12.6, 5.9); 1.55 m	41.7	1.17 m; 1.63 m	42.0
2	1.63 m	22.4	1.44 m; 1.89 m	16.5
3	2.07 m; 2.36 d (12.4)	36.4	1.60 m	32.6
4		149.2	2.52 m	38.4
5	1.92 d (12.0)	46.0		150.6
6	1.14 dd (13.6, 12.0); 1.73 ddd (13.6, 6.2, 2.6)	22.5	5.24 d (3.3)	115.7
7	2.56 m	44.4	3.08 dd (5.9, 3.3)	43.1
8	4.66 td (4.3, 1.4)	77.8	4.84 dt (5.9, 3.0)	77.1
9	1.59 d (15.8); 2.14 dd (15.8, 1.4)	40.8	1.58 m; 2.11 m	42.2
10		34.0		32.5
11		55.8		55.5
12		178.4		178.0
13	2.62 d (16.3); 3.11 d (16.3)	38.4	2.36 d (16.3); 3.20 d 16.3)	39.2
14	0.80 s	16.8	1.23 s	27.6
15	4.53 d (1.0); 4.81 d (1.0)	105.6	1.15 d (7.6)	21.9

16		172.8		172.7
17	3.10 m; 3.41 dd (10.8, 8.0)	40.6	3.10 m; 3.38 dt (11.2, 8.0)	40.8
18	2.16 m	26.4	2.15 m	26.6
19	1.46 dd (10.9, 9.7); 2.07 m	28.1	1.46 m; 2.07 m	27.4
20	4.15 dd (9.7, 5.8)	68.0	4.17 dd (9.6, 5.9)	69.0

Molekulaning *YamR* ma'lumotlarini izoalantolakton bilan solishtirish birikma tarkibida eudesmanolid birligini mavjudligini ko'rsatd. H-13 bilan C-7, C-11, C-12, C-16 (δ_C 172.8) va C-20 (δ_C 68.0); H-17 (δ_H 3.10, 3.41) ni C-16, C-18, C-19 va C-20; H-19 bilan C-11, C-18 va C-20; hamda va H-20 bilan C-16 ni *HMBC* korrelyatsiyalari geksahidro-3H-pirrolizin-3-on halqasi mavjudligini tasdiqladi (2-rasm). Bundan tashqari, H-13 ni C-7, C-11 va C-12 bilan; H-20 ni C-7 va C-12 bilan; H-7 ning C-20 bilan *HMBC* cho'qqilari eudesmanolid va geksagidro-3-pirrolizin-3-on birliklari C-11 atomda birikib pentasiklik sesquiterpene-alkaloid gibridini shakllantirish natijasida spiro- γ -lakton- γ -laktam motivi hosil bo'ladi. Shunga ko'ra, yassi tuzilishi birikmaning misli ko'rilmagan eudesmanolid - pirrolizidin spiro[5.5] skeleti aniqlandi (1-rasm). H-7/H-8, H-5/H-7/H-20 va H-19/H-8 o'rtasidagi *HMBC* korrelyatsiyalari H-7, H-8, H-5 va C-20 ni molekulaning bir tomonida, CH₃-14 esa qarama-qarshi tomonda bo'lishi kerak degan tayinlashga olib keldi, chunki H₃-14 va H-5 or'tasida *HMBC* korrelyatsiyasi kuzatilmaydi (2-rasm). Molekulani rentgen nurlanishi bilan o'rganish natijalari tahlil yassi tuzilishini tasdiqladi va uning mutlaq konfiguratsiyasini (5S, 7R, 8R, 10R, 11S, 20R) aniqlashga yordam berdi (3-rasm).

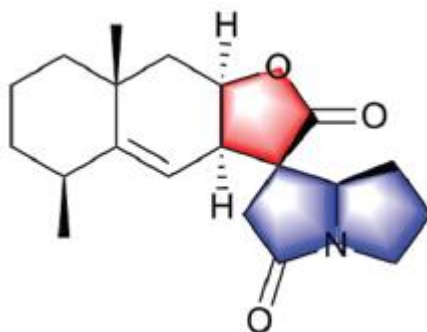


2-rasm. Spiroalanpirroid A ning COSY, HMBC va NOESY korellatsiyasi.



3-rasm. Spiroalanpirroid A kristallining rentgen difraktsiyasi.

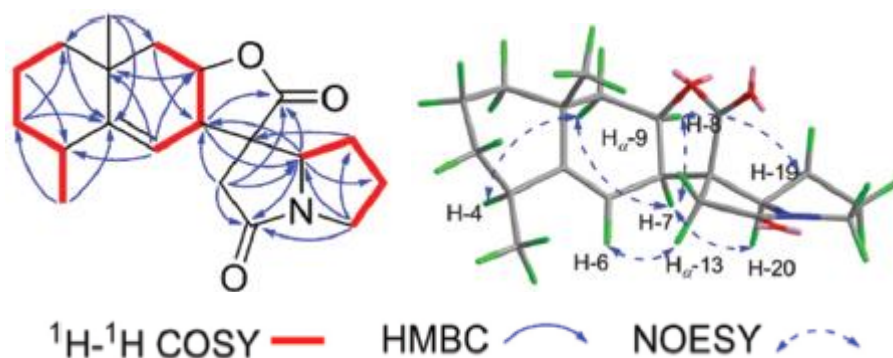
Spiroalanpyrroid B rangsiz amorf shaklida olingan kukun va *spiroalanpyrroid A* bilan bir xil molekulyar formulaga ega ($C_{20}H_{27}NO_3$) (HRESIMS ($[M+Na]^+$ m/z 352.1873, $C_{20}H_{27}NO_3Na$ uchun hisoblangan, 352.1883) (4-rasm).



4-rasm. Spiroalanpirroid B ning tuzilishi.

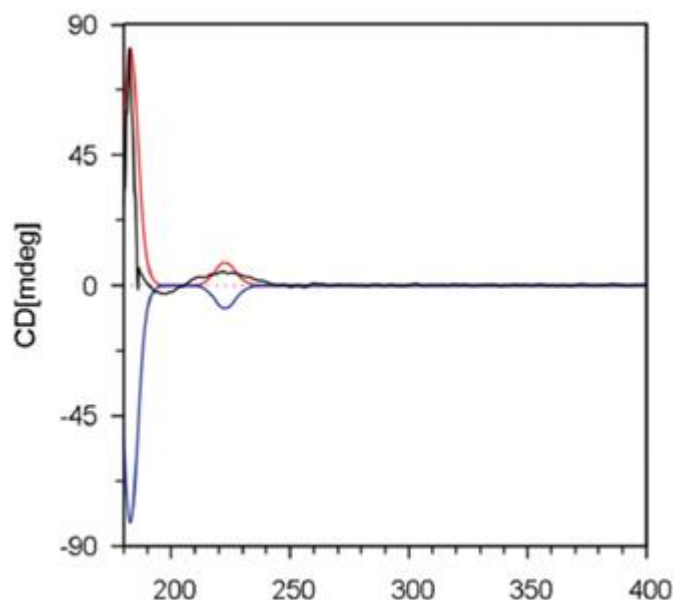
Spiroalanpyrroid B ning 1D va 2D YaMR ning keng qamrovli tahlili *spiroalanpyrroid A* ga o'xshash uglerod skeletini ko'rsatdi (1-jadval). *Spiroalanpyrroid A* da mavjud bo'lgan sp^2 metilen guruhining yo'qligi δ_C 4.53, 4.81 / δ_C 105.6 (C-15) bilan birga uning o'rniga metil guruhining δ_H 1.15 (d, $J = 7,6$ Gts) hamda sp^2 metin guruhining δ_H 5.24 / δ_C 115.7 (C-6) mavjudligi ekzotsiklik qo'shbog' $\Delta^{4,15}$ ni *spiroalanpyrroid B* yo'q bo'lib, uning o'rniga endosiklik olefin qo'shbog'i 5 holatda joylashadi. Bu H-6 dan C-4, C-7 va C-8; H₃-15 dan C-3 va C-5 gacha bo'lgan HMBC korrelyatsiyalari bilan qo'llab-quvvatlanadi. Shunday qilib, yassi tuzilishi 1-rasmga ko'rsatilgandek 1H-1H COZY korrelyatsiyalarini (H-1-H-2-H-3-H-4-H-15, H-6-H-7-H-8-H-9 va H-17-H-18-H-19-H-20) HMBC korrelyatsiyalari bilan (H-1 / C-14; H-6 / C-4, C-10; H-7 /

C-6, C-11, C-12, C-20; H-9 / C-5, C-10; H-14 / C-5, C-10, C-9; H-15 / C-3, C-4, C-5; H-13 / C-7, C-11, C-12, C-16, C-20) kombinatsiyasi orqali aniqlandi (5-rasm).



5-rasm. Spiroalanpirroid B ning COSY, HMBC va NOESY korellatsiyasi.

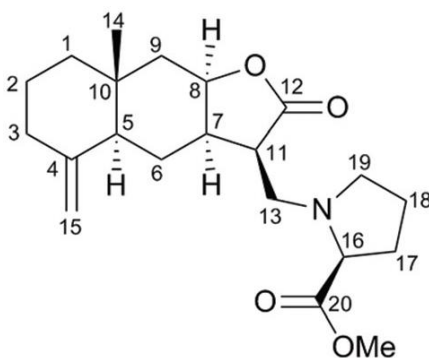
Nisbiy konfiguratsiyasi *NOESY* ma'lumotlari asosida aniqlandi. CH_3 -14 ning β -yo'nalishi ixtiyoriy ravishda tayinlangan va H_3 -14 ni $\text{H}-9\beta$ (δ_{H} 2.11), $\text{H}-2\beta$ va H_3 -15 bilan *NOE* korrelatsiyasi C-14 va C-15 ikkalasini ham β -yo'naltirilgan, $\text{H}-8$ ning $\text{H}-7$ va $\text{H}-9$ (δ_{H} 1.58) va $\text{H}-9$ bilan; $\text{H}-4$ ni bilan $\text{H}-4$, $\text{H}-7$ va $\text{H}-8$ ga bilan o'zaro bog'liqligi α -yo'nalganligini ko'rsatdi. *Spiroalanpyrroid A* birikma kabi, $\text{H}-20$ α -yo'nallgan (5-rasm). Keyingi elektron aylana dixroizm (ECD) hisob kitoblari hisoblangan o'lchovli ECD spektri **a** stereoizomer (4*S*, 7*R*, 8*R*, 10*R*, 11*S*, 20*R*) bilan yaxshi mos keldi (6-rasm). Shunday qilib, birikmaning barcha xiral uglerodlarining mutlaq konfiguratsiyasi quyidagicha aniqlandi: 4*S*, 7*R*, 8*R*, 10*R*, 11*S*, 20*R*.



6-rasm. Spiroalanpirroid B eksperimental ECD spektri, **a** (4S,7R,8R,10R,11S,20R) va **b** (4R,7S,8S,10S,11R,20S) birikmalarning hisoblangan ECD spektrlari.

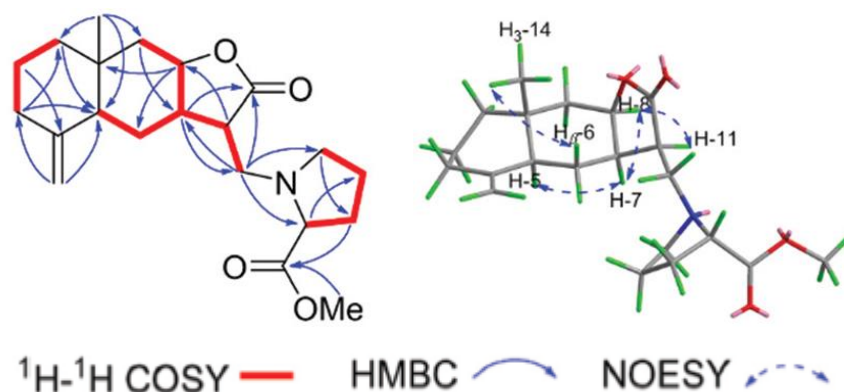
Spiroalanpirroid B — ; **a** — ; **b** —

Helenalanprolin A rangsiz signal shaklida olingan. HRESIMS ionining eng yuqori darajasi m/z 384.2134 $[M+Na]^+$ (hisoblangan 384.2151) birikmaning molekulyar formulasini $C_{21}H_{31}NO_4$ aniqlashga imkon berdi(7-rasm). 1H va ^{13}C YaMR - spektrlari ekzotsiklik qo'sh bog'ni, yagona metil guruhi, metoksi guruhi, ikki karbonil guruhni, to'qqiz sp^3 metilen va 5 ta metin birliklarini, shu jumladan kislorodli metin guruhi mavjudligini ko'rsatdi(2-jadval).



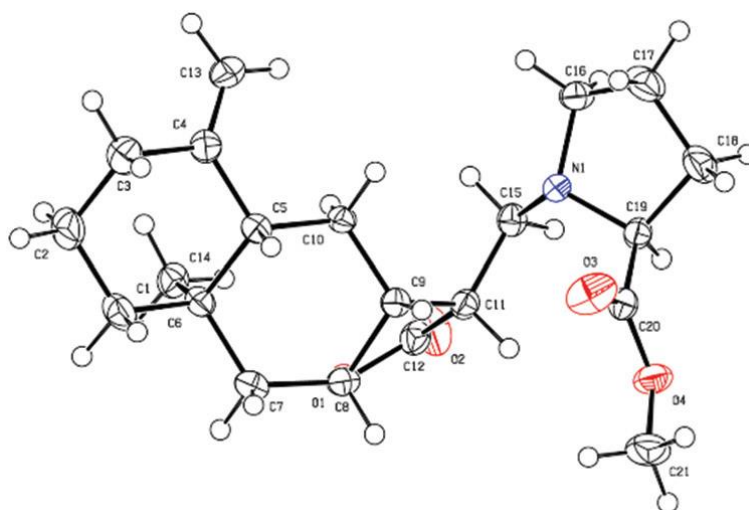
7-rasm. Helenalanprolin A ning tuzilishi.

COZY YaMR-spektr ma'lumotlari asosidagi to'liq tahlil uchta ajralgan prorton spin sistemasini aniqlashga olib keldi: H-1 – H-2-H-3; H-5–H-6 - H-7 (H-11 - H-13) - H-8 - H-9, va H-16 - H-17 - H-18 - H-19. Bundan tashqari, H-15 / C-3 va C-5; H-14 / C-1 va C-9; H-7/C-13 va C-12; H-13/C-7 va C-12 *HMBC*ning tanlangan korrelyatsiyalari eudesmanolid birligini mavjudligini ko'rsatdi (8-rasm). H-16 dan C-20 va C-18 gacha; H-17 dan C-20 va C-19 gacha, va metoksil guruhidan C-20 gacha bo'lgan *HMBC* korrelyatsiyalari N-almashagn metil prolin birligini ko'rsatdi. Shunday qilib, H-13 dan C-16 va C-19 gacha bo'lgan *HMBC* korrelyatsiyasining asosida birikmaning yassi tuzilishi aniqlandi va u 1-rasmda ko'rsatilgandek izoalantolakton-aminokislota addukti edi.



8-rasm. Helenalanprolin A ning COSY, HMBC va NOESY korellatsiyasi.

Birikmaning *NOESY* spektriga qisman asoslangan nisbiy konfiguratsiyasi aniqlandi. H-5 / H-7, H-7 / H-8 va H-8 / H-11 kross cho'qqilari H-5, H-7, H-8, H-11 o'rtasida kofatsiyal bog'liqligini aniqladi va bu protonlar α -yo'nalishga ega ekanligi aniqlandi (5-rasm). Ammo, aniq dalillar yo'qligi sababli C-16 nisbiy konfiguratsiyasi aniqlanmadi. Birikma tuzilishi rentgen nurlanish diffraksiyasi tajribasi asosida o'rganilib, yassi tuzilishini tasdiqlandi va mutlaq konfiguratsiyani to'liq aniqlandi (5S, 7R, 8R, 10R, 11R, 16S)(9-rasm).



9-rasm. Helenalanprolin A kristallining rentgen difraktsiyasi.

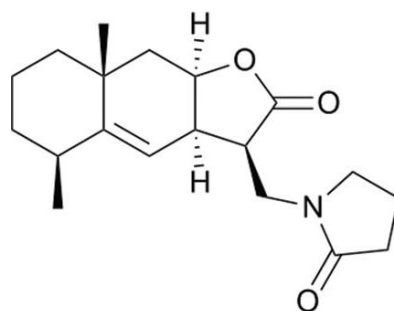
2-Jadval.

Helenalanprolin A va Helenalanprolin B ning ^1H (400 MHz) va ^{13}C (100 MHz) YaMR-spektr ma'lumotlari.

(erituvchi - CD_3OD hamda δ - ppm, J in Hz).

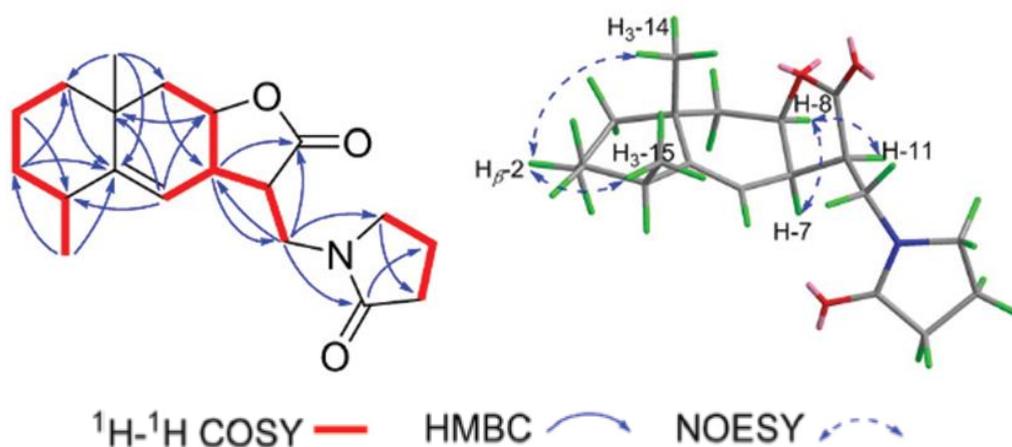
	Helenalanprolin A		Helenalanprolin B	
№	δ_{H} J(Hz)	δ_{C}	δ_{H} J(Hz)	δ_{C}
1	1.56 d (11.4); 1.24 m	42.2	1.59 m; 1.11 m	42.3
2	1.57 m	22.7	1.82 dt (13.6, 3.5); 1.42 dt (13.6, 3.5)	16.8
3	2.34 d (11.7); 1.98 m	36.7	1.55 m	32.8
4		149.3	2.51 t (7.5)	38.6
5	1.83 d (12.1)	46.4		151.7
6	1.68 ddd (13.1, 5.5, 1.9); 1.11 q (12.1)	21.2	5.3 d (2.9)	114.5
7	2.61 dd (10.8, 5.5)	39.3	3.12 m	38.0
8	4.48 m	78.2	4.72 dt (5.5, 3.4)	77.3
9	2.16 dd (15.6, 2.1); 1.48 dd (15.6, 4.2)	41.4	2.10 dd (14.8, 3.4); 1.52 m	42.6
10		34.8		33.1
11	2.98 m	47.3	3.16 m	44.7
12		177.3		176.8
13	3.08 dd (12.6, 3.5); 2.88 dd (12.6, 10.0)	49.8	3.89 dd (13.7, 6.0); 3.21 dd (13.7, 6.0)	39.9
14	0.78 s	17.8	1.24 s	28.6
15	4.47 s; 4.78 s	106.3	1.14 d (7.5)	22.9
16	3.39 s	66.0		175.5
17	2.14 m; 1.98 m	29.6	2.05 m	18.2
18	1.98 m; 1.85 m	23.5	2.39 t (8.1)	31.0
19	3.17 m; 2.65 m	54.5	3.74 dt (9.6, 7.2); 3.40 dt (9.6, 7.2)	48.5
20		175.0		
OMe	3.71 s	52.0		

Helanalanprolin B (4) rangsiz amorf shaklida olingan kukunsimon modda, $C_{19}H_{27}NO_3$ va molekulyar formulaga egadir(10-rasm). *HRESIMS* ma'lumotlariga ko'ra m/z 340.1888 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{27}NO_3Na$ uchun hisoblangan 340.1889.



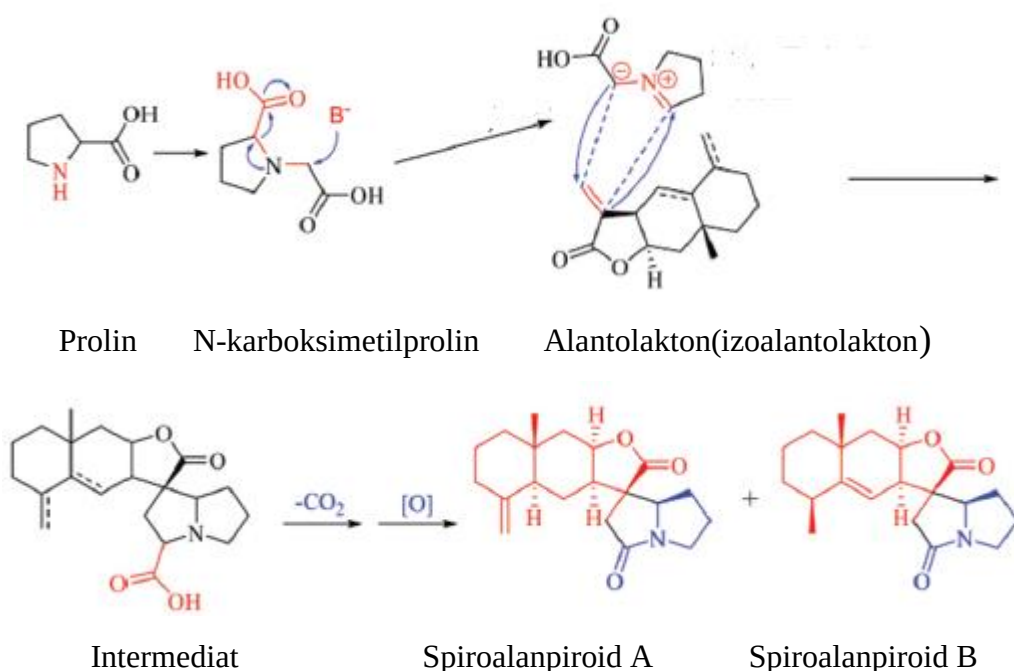
10-rasm. *Helanalanprolin B* ning tuzilishi

Birikmaning 1D (2-jadval) va 2D YaMR- spektrlari asosida uni alantolakton turidagi birlik va pirolidin-2-on tuzilmalaridan iborat ekanligini ko'rish mumkin(5-rasm). H-13 bilan C-7, C-12, C-16 va C-19 o'rtasidagi *HMBC* korrelyatsiyalari birikmaning *helanalanproline A* ga o'xshash tuzilish skeletiga ega ekanligini ko'rish mumkin. Birikma L-prolin-alantolakton birikmasining dekarboksillanishi va oksidlanishi natijasida hosil bo'lishi mumkin. Birikmaning nisbiy konfiguratsiyasi *NOESY* tajribalari asosida tayinlangan. CH_3-14 ixtiyoriy ravishda β -yo'nalganligi va H_3-14 ning H-9 β (δ_H 2.10), H-2 β va H_3-15 bilan *NOE* korrelyatsiyalari C-14 va C-15 β -yo'nalganligini hamda va H-9 (δ_H 1.52)H-8 / H-7 / H-11 H-7, H-8 va H-11 korrelyatsiyasi H-7, H-8 va H-11ni α -yo'nalganligini ko'rsatdi (11-rasm).



11-rasm. *Helanalanprolin B* ning COSY, HMBC va NOESY korellatsiyasi.

Shunday qilib, birikmaning nisbiy konfiguratsiyasi aniqlandi(10-rasm). Spiroalanpiroid A va B lar ilgari bo'lmagan eudesmanolid-pirrolizidin spiro [5.5] skeletli tabiiy manbalarda birinchi marta topilgan o'ziga xos xususiyatlarga ega birikmalar. Ularning biosintetik prekursori N-karboksimetilprolin bo'lishi mumkin, u esa o'z navbatida prolindan kelib chiqadi. N-karboksimetilprolinni dekarboksillanishi va deprotonlanishi natijasida intermediat 2- (3,4-digidro-2H-1 λ^4 -pirrol-1-yl) sirka kislotasi hosil bo'lib (1-chizma), bu modda alantolakton(izoalantolakton) bilan 1,3-dipolyar [3+2]- sikloadduktlanish reaksiyasiga kirishib sikloadduktни hosil qiladi. Keyingi dekarboksillanish va oksidlanish natijasida spiroalanpiroid A (1) va B (2)lar hosil bo'ladi.



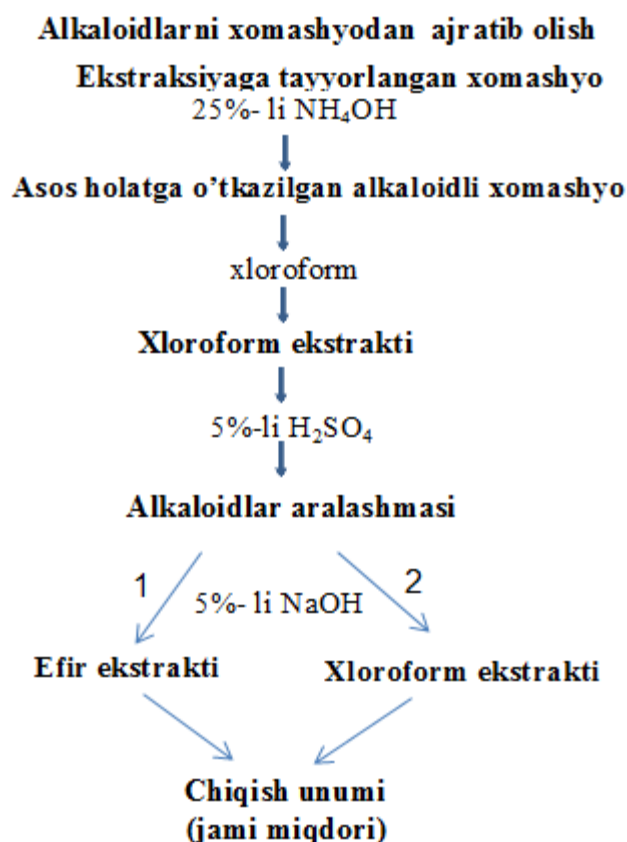
1-chizma. Spiroalanpiroid A va spiroalanpiroid B larning biosintezi.

2.3. *Inula helenium* o'simligini sifat analizi va ekstraksiyadan olingan aralashmasini bo'lish natijalari.

Sifat analizi natijalariga ko'ra, *Inula helenium* o'simligi tarkibida alkaloidlar, flavonoidlar, glikozidlar va terpenlar mavjudligi aniqlandi. Bundan ko'rinadiki terpenoidlar, flavonoidlar va alkaloidlar barcha xom ekstraktlarda mavjudi. Flavonoidlar metanol ekstraktlarida dioxlormetan va geksanli ekstraktlarga

nisbatan biroz ko'proq mavjudligi aniqlandi. Alkaloidlar dixlormetan va metanol ekstraktlarida bir xil miqdorda bo'lib ularda geksanli ekstraktga nisbatan ko'proq miqdorda aniqlandi. Bundan tashqari, terpenoidlar barcha ekstraktlarda solishtirish mumkin bo'lgan miqdorlarda aniqlandi. Shu bilan birga, metanol ekstraktlari alkaloidlar va terpenoidlarga o'xshash miqdorlarda flavonoidlarni o'z ichiga olishi aniqlandi. Dixlormetan ekstraktlarida alkaloidlar va terpenoidlarni miqdori flavonoidlarga qaraganda yuqoriroq konsentratsiyalarda ekanligi aniqlandi. Geksan ekstraktida esa terpenoidlar alkaloidlar va flavonoidlardan ko'ra nisbatan ko'proq konsentratsiyada ekanligi aniqlandi.

Xomashyo tarkibidagi barcha birikmalarni bir tajribada ajratib olish maqsadida **kompleks usul** ishlatildi. Neytral, kislota va alkaloid fraksiyalar quyida keltirilgan sxema asosida ajratib olindi.



Olingan fraksiyalarni bo'lish.

Ajratishni oxirida qolgan **neytral moddalar** fraksiyasi distillyangan suv bilan yuviladi, suvsiz natriy sulfat bilan quritildi, erituvchi xaydab olindi. Diametri 4 sm va bo'yi 1,5 m li shisha nay kolonkani alyuminiy oksid adsorbent bilan to'ldirildi. Zichlangandan so'ng 180g tabiiy aralashma minimal xajmli xloroformda eritildi, kolonkaga joylandi xamda $\text{CCl}_4:\text{CHCl}_3$ - 4:1 nisbatdagi sistemada yuvildi. Fraksiyalar 0,2 l xajmli stakanlarga to'plandi, 10 ml gacha quyultirildi va penitsillin idishlarda saqlash uchun iyorliqlandi. Ish jarayonini YUQX da nazorat qilindi. 21 fraksiyadan so'ng yuvish sistemasiga 5% etanol qo'shib davom ettirildi.

30-y fraksiyadan boshlab elyuent sariq rangga bo'yalib chiqdi. 30-35 fraksiyalar yaqinligi tufayli birlashtirildi. Unda YUQX bo'yicha uchta modda mavjud bo'lib, biri kattaroq miqdorda edi. Quyultirib saqlaganda rangsiz ignasimon kristall modda №1 cho'kmaga tushadi, s.x.140°S, CCl_4 da yaxshi, boshqa erituvchilarda yomon eriydi. Qolgan fraksilardan 36-41 lari bir biriga yaqin va YUQX da 4 modda aralashmaligi ko'rinadi.

3 Bob. Tajribaviy qism.

3.1. Umumiy ko'rsatmalar.

Kerakli asbob va uskunalar.

1. Haydash qurilmasi.
2. Ajratgich voronka.
3. 50 ml tubi yumaloq kolba.
4. 500 ml konussimon kolba
5. Sokslet asbobi.
6. Probirkalar.
7. Kapillyar
8. Menzurka
9. O'lchov silindri
10. Elektr qizdirgich
11. Suv hammomi.
12. Elektron tarozi.

Kerakli xomahyo va reaktivlar.

1. konsentrlangan ammiak eritmasi .
2. konsentrlangan xlorid kislota eritmasi
3. natriy gidroksid eritmasi
4. xloroform
5. konsentrlangan sulfat kislota eritmasi

8.5 % -li temir(III) xlorid eritmasi

9. Draggendroff reagenti

10. Benedikt reagenti

11. Vagner reagenti

12. Distillangan suv

13. Sabzi

3.2. Quyi molekulyar bioregulyatorlarning sifat analizi.

Ekstraksiya. Suvli (issiq va sovuq ekstraksiya) va erituvchi (etanol) ekstrakt usullari ishlatilgan. Taxminan 32 g yuvilgan yangi sabzi tarozida tortildi. Sabzi maydalanib bo'linib, 160 ml steril issiq, sovuq distillangan suv va 160 ml etanol bilan elektr aralashtirgichda silkitildi. Keyin ular alohida shisha idishga o'tkazildi va bir soat davomida silkitildi, so'ngra filtr qog'oz bilan filtrlandi.

Fitokimyoviy skrining.

Smolalar. Probirkada 0.5 gramm o'simlik ekstraktiga 5 ml qaynoq etanol qo'shildi va shisha voronkada filtr qog'ozda filtrlandi. So'ngra filtrat 4 ml 1%-li HCl ning suvdagi eritmasi bilan suyultirildi va smolalar cho'kmasi hosil bo'lishi smolalar mavjudligini ko'rsatadi.

Alkaloidlar. Probirkada 0.5 g o'simlik ekstraktiga 5 ml of 1%- HClning suvdagi eritmasi qo'shildi, suv hammomida. 1 ml filtratga bir necha tomchi Draggendroff reagenti qo'shildi. Filtratning 1 ml ikkinchi porsiyasiga bir necha tomchi Vagner reagenti qo'shildi. Cho'kmani hosil bo'lishi alkaloidlarni mavjudligini ko'rsatadi.

Tanninlar. Probirkada 0.5 g o'simlik ekstraktiga o'n millilitr distillangan suv qo'shildi, chayqatildi va filtrlandi, filtrlangan ekstraktni bir qismiga bir necha ml 5%-li temir xlorid eritmasi qo'shildi. Quyuq yashil rang tanninlar mavjudligini

ko'rsatadi, filtrlangan ekstarktni ikkinchi qismiga bir necha tomchi yod eritmasi qo'shilganda, hosil bo'lgan za'faron ko'k rang taninlarning mavjudligini tasdiqlaydi.

Glikozidlar. Probirkada 0.5 g o'simlik ekstraktiga o'n millilitr qaynab turgan distillangan suvdan o'n ml qo'shildi. U yaxshilab aralashtirildi va filtrlandi. 2 ml filtratni parchalash uchun 2 ml konsentrlangan xlorid kislotadan bir necha tomchisi qo'shildi va ishqoriy muhitga keltirish uchun bir necha tomchi ammiak eritmasi qo'shildi. So'ngra eritmaga 2 ml Benedikt reagenti qo'shildi va qaynatildi. Qizil rangli jigar rangli cho'kma glikozidlarning borligini tasdiqlaydi.

Flavonoidlar. Probirkada 0.5 g o'simlik ekstrakti 2 ml NaOH eritmasida eritildi, keyinchalik bir necha tomchi joyga konsentrlangan H_2SO_4 qo'shildi. Eritma rangsiz bo'lib, flavonoidlar mavjudligini ko'rsatdi.

Antraxinon. Probirkada 0.5 g o'simlik ekstraktiga 5 ml xloroform qo'shildi. Probirka 5 daqiqa mobaynida yaxshilab silkitildi, filtrlandi va filtrat konsentrlangan ammiak eritmasi bilan silkitildi. Ammoniyli qatlamda hosil bo'lgan pushti, binafsha yoki qizil ranglar (pastki qavat) erkin antraxinon guruhi mavjudligini ko'rsatdi.

Steroidlar. Probirkada 0.5 g o'simlik ekstrakti 2 ml xloroformda eritildi va H_2SO_4 pastki qatlam hosil qilish uchun probirkani bir chekkasidan ehtiyotkorlik bilan qo'shildi. Ikki suyuqlik oradida hosil bo'lgan qizg'ish jigarrang rang steroidlar mavjudligini ko'rsatdi.

Terpenlar. Probirkada 0.5 ml o'simlik ekstrakti ikki ml xloroformda eritildi. 1ml sirka ангидрид va 2 tomchi konsentrlangan sulfat kislota (H_2SO_4) qo'shildi va pushti rangni moviy yashil rangga o'zgargan terpenlarning mavjudligini ko'rsatdi.

Tajriba natijalari 3.1-jadvalda keltitib o'tilgan. Olib borilgan skrining tajribalariga ko'ra sabzi ekstarkti saponinlar, smolalar, alkalodlar, steroidlar, flavonoidlar, terpenlar mavjudligi aniqlandi.

3.1-jadval. *Inula helenium* o'simligining fitokimyoviy xossalari.

№	Kimyoviy birikma	Sabzi ekstrakti
1	Saponinlar	
2	Smolalar	+
3	Alkaloidlar	+
4	Draggendorff tajribasi	+
5	Vagner tajribasi	+
6	Tanninlar	-
7	Temir(III) xlorid eritmasi	-
8	Iod eritmasi	-
9	Glikozidlar	+
10	Flavonoidlar	+
11	Antraxinon	-
12	Steroidlar	-
13	Terpenlar	+

3.3. Alkaloidlar yig'indisini ajratib olish usullari. Miqdoriy analizi.

Inula helenium o'simligi Farg'ona viloyati hududidan terib olindi. O'simlik xomashyosi uch qismga ajratildi: barg, urug' va ildiz.

1) Maydalangan *Inula helenium* o'simligini barg qismidan 40 gramm olib 8% li ammiak eritmasi bilan namladik. O'simlikni ammiak bilan namlashimizga sabab o'simlik tarkibida alkaloidlar asosan tuz ko'rinishida bo'ladi. Ular organik erituvchilarda erimaydi. Shuning uchun biz tuz ko'rinishidagi alkaloidlarni asos

holatiga o'tkazib, tuzlarni eritish uchun ishqoriy muhit hosil qilindi. Tuzlar esa ishqoriy muhitda asoslar hosil qiladi. Asoslar organik erituvchilarda yaxshi eriydi. 2 soatdan so'ng uni qaytarma sovutgichga ulangan Sokslet apparatiga joylab (quyi qismiga paxta yoki marli qo'yilgan holda) ustiga 300 ml xloroform quydik va xloroformli ekstraktsiyani boshladik. Kolbadagi erituvchini bir me'yorda qaynashi uchun g'ovak qaynatkichdan 2-3 dona solib qo'ydik. Ekstraktsiyani 9 soat davom ettirdik. O'simlik tarkibida alkaloid bor yo'qligini bilish maqsadida Soksletdan olingan xloroformdan 2 ml probirkaga olib ustiga 2 ml sulfat kislota quydik. Kislotali eritmaga 2-3 tomchi KVK (kremniy volframat kislota) tomizdik. Bizga ma'lumki KVK alkaloidlar uchun sifat reaksiya hisoblanadi. Probirkada oq cho'kma hosil bo'lmaganligi uchun ekstraktsiyani to'xtatdik. Bir tomchi ekstrakt fil'tr qog'ozga tomizildi, erituvchi bug'lanib, dog' quriganidan so'ng Dragendorf reaktivi purkaldi. Suvda yuvilmaydigan pushti rangli doira hosil bo'lishi xomashyo bargida alkaloidlar mavjudligini tasdiqladi.

Kolbadagi xloroformli alkaloidlar yig'indisini haydash orqali xloroformni 5/4 qismini haydab qolgan ekstraktni kislotali muhitga o'tkazdik. Buning uchun ekstraktga 40 ml 5 % li sulfat kislota qo'shib ajratkich voronkaga quydik. So'ngra voronkaning og'zini qopqog' bilan yopib chap qo'l bilan voronka jo'mragini, o'ng qo'l bilan voronka qopqog'ini ushlagan holda asta sekin chayqatdik. Vaqti-vaqti bilan voronka ichida hosil bo'lgan bosimni chiqarib turdik. Buni bir necha marotaba takrorladik.

Kislotali eritmaga 8 % li ammiak qo'shib muhitni pH 8-9 ga keltirdik. Buni indikator bilan aniqlab turdik. Hosil bo'lgan ishqoriy eritmani ustiga xloroform quyib yuqoridagidek chayqatildi. Bu jarayonni ham 8 marotaba davom ettirdik. Buning uchun 300 ml xloroform ishlatildi. Ishqoriy eritmada alkaloidlarni qolmaganligini bilish maqsadida oxirgi sakkizinchi marotaba quyilgan xloroformdan so'ng olingan ishqoriy eritmadan 2 ml oldik uni kislotali muhitga o'tkazish uchun 2 tomchi sulfat kislota quyib KVK yordamida tekshirib ko'rdik. Cho'kma bermaganligi sababli ishqoriy eritmani xloroformda yuvishni to'xtatdik.

Xloroformli alkaloidlar yig'indisini haydash orqali xloroform haydab olindi. Kolbada qolgan alkaloidlar yig'indisini suv nasosi yordamida quritdik. Bunda o'simlik tarkibida 0,30 % alkaloid saqlashini aniqlandik.

2)Maydalangan *Inula helenium* o'simligini urug' qismidan 40 gramm olib 8% li ammiak eritmasi bilan namladik. O'simlikni ammiak bilan namlashimizga sabab o'simlik tarkibida alkaloidlar asosan tuz ko'rinishida bo'ladi. Ular organik erituvchilarda erimaydi. Shuning uchun biz tuz ko'rinishidagi alkaloidlarni asos holatiga o'tkazib, tuzlarni eritish uchun ishqoriy muhit hosil qilindi. Tuzlar esa ishqoriy muhitda asoslar hosil qiladi. Asoslar organik erituvchilarda yaxshi eriydi. 2 soatdan so'ng uni qaytarma sovutgichga ulangan Sokslet apparatiga joylab (quyi qismiga paxta yoki marli qo'yilgan holda) ustiga 300 ml xloroform quydik va xloroformli ekstraktsiyani boshladik. Kolbadagi erituvchini bir me'yorda qaynashi uchun g'ovak qaynatkichdan 2-3 dona solib qo'ydik. Ekstraktsiyani 8 soat davom ettirdik. O'simlik tarkibida alkaloid bor yo'qligini bilish maqsadida Soksletdan olingan xloroformdan 2 ml probirkaga olib ustiga 2 ml sulfat kislota quydik. Kislotali eritmaga 2-3 tomchi KVK (kremniy volframat kislota) tomizdik. Bizga ma'lumki KVK alkaloidlar uchun sifat reaksiya hisoblanadi. Probirkada oq cho'kma hosil bo'lmaganligi uchun ekstraktsiyani to'xtatdik. Bir tomchi ekstrakt fil'tr qog'ozga tomizildi, erituvchi buklanib, dog' quriganidan so'ng Dragendorf reaktivi purkaldi. Suvda yuvilmaydigan pushti rangli doira hosil bo'lishi xomashyo urug' qismida alkaloidlar mavjudligini tasdiqladi.

Kolbadagi xloroformli alkaloidlar yig'indisini haydash orqali xloroformni 5/4 qismini haydab qolgan ekstraktni kislotali muhitga o'tkazdik. Buning uchun ekstraktga 40 ml 5 % li sulfat kislota qo'shib ajratkich voronkaga quydik. So'ngra voronkaning og'zini qopqoq bilan yopib chap qo'l bilan voronka jo'mragini, o'ng qo'l bilan voronka qopqog'ini ushlagan holda asta sekin chayqatdik. Vaqti–vaqti bilan voronka ichida hosil bo'lgan bosimni chiqarib turdik. Buni bir necha marotaba takrorladik.

Kislotali eritmaga 8 % li ammiak qo'shib muhitni pH 8-9 ga keltirdik. Buni

indikator bilan aniqlab turdik. Hosil bo'lgan ishqoriy eritmani ustiga xloroform quyib yuqoridagidek chayqatildi. Bu jarayonni ham 8 marotaba davom ettirdik. Buning uchun 300 ml xloroform ishlatildi. Ishqoriy eritmada alkaloidlarni qolmaganligini bilish maqsadida oxirgi sakkizinchi marotaba quyilgan xloroformdan so'ng olingan ishqoriy eritmadan 2 ml oldik uni kislotali muhitga o'tkazish uchun 2 tomchi sulfat kislota quyib KVK yordamida tekshirib ko'rdik. Cho'kma bermaganligi sababli ishqoriy eritmani xloroformda yuvishni to'xtatdik. Xloroformli alkaloidlar yig'indisini haydash orqali xloroform haydab olindi. Kolbada qolgan alkaloidlar yig'indisini suv nasosi yordamida quritdik. Bunda o'simlik tarkibida 0,11 % alkaloid saqlashini aniqlandik.

3)Maydalangan *Inula helenium* o'simligini ildiz qismidan 40 gramm olib 8% li ammiak eritmasi bilan namladik. O'simlikni ammiak bilan namlashimizga sabab o'simlik tarkibida alkaloidlar asosan tuz ko'rinishida bo'ladi. Ular organik erituvchilarda erimaydi. Shuning uchun biz tuz ko'rinishidagi alkaloidlarni asos holatiga o'tkazib, tuzlarni eritish uchun ishqoriy muhit hosil qilindi. Tuzlar esa ishqoriy muhitda asoslar hosil qiladi. Asoslar organik erituvchilarda yaxshi eriydi. 2 soatdan so'ng uni qaytarma sovutgichga ulangan Sokslet apparatiga joylab (quyi qismiga paxta yoki marli qo'yilgan holda) ustiga 400 ml xloroform quydik va xloroformli ekstraksiyani boshladik. Kolbadagi erituvchini bir me'yorda qaynashi uchun g'ovak qaynatkichdan 2-3 dona solib qo'ydik. Ekstraksiyani 8 soat davom ettirdik. O'simlik tarkibida alkaloid bor yo'qligini bilish maqsadida Soksletdan olingan xloroformdan 2 ml probirkaga olib ustiga 2 ml sulfat kislota quydik. Kislotali eritmaga 2-3 tomchi KVK (kremniy volframat kislota) tomizdik. Bizga ma'lumki KVK alkaloidlar uchun sifat reaksiya hisoblanadi. Probirkada oq cho'kma hosil bo'lmaganligi uchun ekstraksiyani to'xtatdik. Bir tomchi ekstrakt fil'tr qog'ozga tomizildi, erituvchi buklanib, dog' quriganidan so'ng Dragendorf reaktivi purkaldi. Suvda yuvilmaydigan pushti rangli doira hosil bo'lishi yog'och qismida alkaloidlar mavjudligini tasdiqladi.

Kolbadagi xloroformli alkaloidlar yig'indisini haydash orqali xloroformni 5/4 qismini haydab qolgan ekstraktni kislotali muhitga o'tkazdik. Buning uchun ekstraktga 40 ml 5 % li sulfat kislota qo'shib ajratkich voronkaga quydik. So'ngra voronkaning og'zini qopqoq bilan yopib chap qo'l bilan voronka jo'mragini, o'ng qo'l bilan voronka qopqog'ini ushlagan holda asta sekin chayqatdik. Vaqti–vaqti bilan voronka ichida hosil bo'lgan bosimni chiqarib turdik. Buni bir necha marotaba takrorladik.

Kislotali eritmaga 8 % li ammiak qo'shib muhitni pH 8-9 ga keltirdik. Buni indikator bilan aniqlab turdik. Hosil bo'lgan ishqoriy eritmani ustiga xloroform quyib yuqoridagidek chayqatildi. Bu jarayonni ham 9 marotaba davom ettirdik. Buning uchun 400 ml xloroform ishlatildi. Ishqoriy eritmada alkaloidlarni qolmaganligini bilish maqsadida oxirgi sakkizinchi marotaba quyilgan xloroformdan so'ng olingan ishqoriy eritmadan 3 ml oldik uni kislotali muhitga o'tkazish uchun 2 tomchi sulfat kislota quyib KVK yordamida tekshirib ko'rdik. Cho'kma bermaganligi sababli ishqoriy eritmani xloroformda yuvishni to'xtatdik.

Xloroformli alkaloidlar yig'indisini haydash orqali xloroform haydab olindi. Kolbada qolgan alkaloidlar yig'indisini suv nasosi yordamida quritdik. Bunda o'simlik tarkibida 0,17 % alkaloid saqlashini aniqlandik.

***Inula helenium* xomashyosini ekstraksiyasi.** 1,1930 kg quruq 1-3mm gacha maydalangan xomashyoning ildiz qismi (*Inula helenium*) 5-litrli shisha idishga joylab, 96%-li etanol bilan ekstraksiya qilindi. Bir sutkadan so'ng, ekstraktni dokadan suzib, erituvchi haydab olinadi; amal 6 marta qaytarildi. 6-ta ekstrakt birlashtiriladi va tortilgan kristallizatorda erituvchi qoldiqlaridan ozod qilinadi. Quruq qoldiq tortiladi.

Kristallizator aralashma bilan - 978g

Kristallizator massasi - 905g

Aralashma - $978-905=73g$

Unum $73/1930 \times 100=3,78\%$.

Xulosa va tavsiyalar

1. *Inula* turkumiga tegishli zamonaviy xorijiy adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar umumlashtirildi va o'zbek tilida taxlil qilindi.
2. Farg'ona mintaqasida keng tarqalgan *Inula helenium* os'imligining sifat va miqdoriy analizi bajarildi: tarkibida kumarin, flavonoidlar, alkaloidlar va glikozidlar mavjudligi ko'rsatildi. Foydali mineral komponentlar saqlashi bo'yicha boshqa dorivor o'tlarga nisbatan o'nlab barovar ustunligi ko'rsatildi.
3. Adabiyotdan va tajribadan to'plangan turlarning kimyoviy tarkibiga tegishli ma'lumotlar asosida har bir turiga xos yoki xos bo'lmagan moddalar aniqlandi.
4. Olingan natijalarga ko'ra o'rganilgan o'simlik turini biologik faol oziq-ovqat qo'shimchalar sifatida ishlatish mumkinligi ko'rsatildi.
5. Bajarilgan magistrlik dissertatsiyani Bioorganik kimyo, tabiiy birikmalar kimyosi va turdosh ixtisoslik fanlardan qo'shimcha manbaa sifatida talabalarga foydalanish uchun tavsiya etish mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. <https://lex.uz/docs/4785256>. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 10 apreldagi PQ-4670-son qarori.
2. Anderberg, A. "Taxonomy and phylogeny of tribe Inuleae (Asteraceae)". Pl. Syst. Evol. 1991. V. **176** (1–2): P. 75–123. doi:10.1007/BF00937947.
3. Rubina Abid, M. Qaiser. "Chemotaxonomic study of *Inula* L. (s.str.) and its allied genera (Inuleae - Compositae) from Pakistan and Kashmir". Pak. J. Bot. 2003, V. **35** (2): P. 127–140.
4. Gutiérrez-Larruscain D., Santos-Vicente M., Anderberg A. et al. Phylogeny of the *Inula* group (Asteraceae: Inuleae): Evidence from nuclear and plastid genomes and a recircumscription of *Pentanema* // Taxon. — Vol. 67 (1). — P. 149—164. — doi:10.12705/671.10
5. <https://www.nwcb.wa.gov/weeds/inula>
6. Ghantous A., Gali-Muhtasib H., Vuorela H., Saliba N.A., Darwiche N., 2010. What made sesquiterpenelactones reach cancer clinic trials? Drug Discovery Today 15, 668–678.
7. Orofino M.R., Grootjans S., Biavatti M.W., Vandenabeele P., D'Herde K., 2012. Sesquiterpenelactones as drugs with multiple targets in cancer treatment: focus on parthenolide. Anti-Cancer Drugs. 23, 883–896.
8. Jin H.Z., Lee D., Lee J.H., Lee K., Hong Y.S., Choung D.H., Kim Y.H., Lee J.J., 2006. New sesquiterpene dimers from *Inula britannica* inhibit NF- κ B activation and NO and TNF- α production in LPS-stimulated RAW264.7 cells. Planta Medica 72, 40–45.
9. Bai N., Lai C.-S., He K., Zhou Z., Zhang L., Quan Z., Zhu N., Zheng Q.Y., Pan M.-H., Ho C.T., 2006. Sesquiterpenelactones from *Inula britannica* and their cytotoxic and apoptotic effects on human cancer cell lines. Journal of Natural Products 69, 531–535.

- 10.Liu Y.-P.,Wen J.-K.,WuY.-B.,Zhang J.,Zheng B.,Zhang D.-Q.,Han M., 2009.1,6-O,O-Diacetylbritannilactones inhibits I κ B kinase β -dependent NF- κ B activation. *Phytomedicine*.16,156–160.
- 11.Geng H.-M.,Zhang D.-Q.,Zha J.-P.,Qi J.-L.,2007.Simultaneous HPLC determination of five flavonoids in *Flos Inulae*. *Chromatographia*. 66,271–275.
- 12.Park Y.N.,Lee Y.J.,Choi J.H.,Jin M.,Yang J.H.,Li Y.,Lee J.,Li X.,Kim K.-J.,Son J.K., Changs H.W.,Kim J.Y.,Lee E., 2011.Alleviation of OVA-induced airway inflammation by flowers of *Inula japonica* in murine model of asthma. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*.75,871–876.
- 13.Abrham G.,Dovrat S.,Bessler H.,Grossman S.,Nir U.,Bergman M., 2010. Inhibition of inflammatory cytokine secretion by plant-derived compounds in uveitis and timentosin: the role of NF κ B and STAT1. *The Open Pharmacology Journal*. 4,36–44.
- 14.Eddouks M.,Maghrani M.,Lemhadri A.,Ouahidi M.L.,Jouad H.,2002.Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology*.82,97–103.
- 15.Qin J.-J.,Zhu J.-X.,Zeng Q.,Cheng X.-R.,Zhu Y.,Zhang S.-D.,Shan L.,Jin H.-Z., Zhang W.-D., 2011a. Pseudoguaianolides and guaianolides from *Inula hupehensis* as potential anti-inflammatory agents. *Journal of Natural Products*.74, 1881–1887.
- 16.Zeng G.-Z.,Tan N.-H.,Ji C.-J.,Fan J.-T.,Huang H.-Q.,Han H.-J.,Zhou G.-B.,2009. Apoptosis induction of bigelovin from *Inula helianthus-aquatica* on human leukemia U937 cells. *Phytotherapy Research*. 23,885–891.
- 17.Orofino M.R., Grootjans S., Biavatti M.W.,Vandenabeele P., D'Herde K., 2012. Sesquiterpenelactones as drugs with multiple targets in cancer treatment: focus on parthenolide. *Anti-Cancer Drugs*. 23,883–896.
- 18.Harvala E., Aligiannis N., Skaltsounis A.L.,Pratsinis H.,Lambrinidis G.,Harvala C., Chinou I. 2002. Cytotoxic germacranolides from *Inula verbascifolia* subsp. *methanea*. *Journal of Natural Products* 65,1045–1048.

- 19.Chin Y.-W.,Yoon K.D.,Kim J., 2009.Cytotoxic anticancer candidates from terrestrial plants.*Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*.9,913–942.
- 20.Bai N.,Lai C.-S.,He K.,Zhou Z.,Zhang L.,Quan Z.,Zhu N.,Zheng Q.Y.,Pan M.-H., Ho C.T., 2006.Sesquiterpenelactones from *Inula britannica* and their cytotoxic and apoptotic effects on human cancer cell lines. *Journal of Natural Products*. 69, 531–535.
- 21.Zhao Y.-M., Zhang M.-L.,Shi Q.-W.,Kiyota H., 2006.Chemical constituents of plants from the genus *Inula*. *Chemistry & Biodiversity*.3,371–384.
- 22.Geng H.-M.,Zhang D.-Q.,Zha J.-P.,Qi J.-L.,2007.Simultaneous HPLC determination of five flavonoids in *Flos Inulae*. *Chromatographia*. 66,271–275.
- 23.Qin J.-J.,Jin H.-Z.,Zhu J.-X.,Fu J.-J.,Zeng Q.,Cheng X.-R.,Zhu Y.,Shan L.,Zhang S.-D., Pan,Y.-X., Zhang W.-D., 2010b.New sesquiterpenes from *Inula japonica* Thunb. With their inhibitory activities against LPS-induced NO production in RAW264.7 macrophages.*Tetrahedron*. 66,9379–9388.
- 24.Xu L.-W.,Shi Y.-P.,2011.Sesquiterpenoids from *Inula racemosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*.13,570–574.
- 25.Vasas A.,Hohmann J., 2011.Xanthane sesquiterpenoids:structure,synthesisand biological activity. *Natural Product Reports*.28,824–842.
- 26.Qin J.-J., Zhu J.-X.,Zeng Q.,Cheng X.-R.,Zhang S.-D.,Jin H.-Z.,Zhang W.-D., 2012b.Sesquiterpenelactones from *Inula hupehensis* inhibit nitricoxide production in RAW264.7 macrophages.*Planta Medica*.78,1002–1009.
- 27.Qin J.-J.,Jin H.-Z.,Fu J.-J.,Hu X.-J.,Wang Y.,Yan S.-K., Zhang W.-D.,2009. Japonicones A–D, bioactive dimeric sesquiterpenes from *Inula japonica* Thunb. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.19,710–713.
- 28.Qin J.J.,Jin H.Z.,Zhu J.X.,Fu J.J.,Hu X.J.,Liu X.H.,Yan S.K.,Zhang W.D., 2010a. Japonicones E–L, dimeric sesquiterpenelactones from *Inula japonica* Thunb. *Planta Medica*.76,278–283.
- 29.Qin J.J.,Wang L.Y.,Zhu J.X.,Jin H.Z.,Fu J.J.,Liu X.F.,Li H.L.,Zhang W.D.,2011b.NeojaponiconeA, a bioactive sesquiterpenelactone dimer with an

- unprecedented carbon skeleton from *Inula japonica*. Chemical Communications. 47,1222–1224.
30. Zhan Z.-J., Ying Y.-M., Ma L.-F., Shan W.-G., 2011. Natural disesquiterpenoids. Natural Product Reports. 28,594–629.
31. Xu L.-W., Shi Y.-P., 2011. Sesquiterpenoids from *Inula racemosa*. Journal of Asian Natural Products Research. 13,570–574.
32. Qin J.-J., Huang Y., Wang D., Cheng X.-R., Zeng Q., Zhang S.-D., Hu Z.-L., Jin H.-Z., Zhang W.-D., 2012a. Linearifolians A-D, rare unsymmetrical sesquiterpenoid dimers comprised of xanthane and guaiane framework units from *Inula linearifolia*. RSC Advances 2,1307–1309.
33. Hernández V., Recio M.C., Máñez S., Giner R.M., Ríos J.-L., 2007. Effects of naturally occurring dihydroflavonols from *Inula viscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acid metabolism. Life Sciences 81,480–488.
34. Talib W.H., Zarga M.H.A., Mahasneh A.M., 2012. Antiproliferative, antimicrobial and apoptosis inducing effect of compounds isolated from *Inula viscosa*. Molecules. 17,3291–3303.
35. Aboul-Ela M.A.A., El-Lakany A.M., Abdel-Kader M.S., Alqasoumi A.I., Shams-El-Din S.M., Hammada H.M., 2012a. New quinic acid derivatives from hepatoprotective *Inula crithmoides* root extract. Helvetica Chimica Acta. 95,61–66.
36. Aboul-Ela M.A., El-Lakany A.M., Shams Eldin S.M., Hammada H.M., 2012b. A new validated HPTLC method for quantitative determination of 1,5-dicaffeoylquinic acid in *Inula crithmoides* roots. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 25, 721–725.
37. Zhao J., Li Y., Liu Q., Gao K., 2010. Antimicrobial activities of some thymol derivatives from the roots of *Inula hupehensis*. Food Chemistry. 120,512–516.
38. Yoshida T., Mori K., He G., 1995. Inulavosin, a new thymol dimer with piscicidal activity from *Inula nervosa*. Heterocycles. 41,1923–1926.

39. Ana M.L.Seca, Alice Grigore, Diana C.G.A.Pinto, Artur M.S. Silva The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses. *Journal of Ethnopharmacology*.2014.Vol.154.P.286–310
- 40.Jiang H.-L., ChenJ., JinX.-J., Yang J.-L., LiY., Yao X.-J.,WuQ.-X.,2011. Sesquiterpenoids, alantolactone analogues and secoguaiene from the roots of *Inula helenium*. *Tetrahedron*. 67,9193–9198.
41. Stojanović-Radić Z., Čomić Lj., Radulović N., Blagojević P., Denić M., Miltojević A., Rajković J., Mihajilov-Krstev T. ,2012.Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. Root essential oil:eudesmane sesquiterpenelactones induce cell membrane damage. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 31,1015–1025.
42. Konishi T., Shimada Y., Nagao T., Okabe H., Konoshima T., 2002. Antiproliferative sesquiterpenelactones from the roots of *Inula helenium*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*25,1370–1372.
43. Zhang S.-D.,Qin J.-J.,Jin H.-Z.,Yin Y.-H., LiH.-L.,Yang X.-W., Li X.,Shan L., Zhang W.-D., 2012a. Sesquiterpenoidsfrom *Inula racemosa* Hook.f. inhibit nitric oxide production. *Planta Medica*.78,166–171.
44. Zhang T., Xiao W., GongT.,Yang Y., Chen R.-Y.,Yu D.-Q., 2010a.Two new eudesmanolides from *Inula racemosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*.12,788–792.
45. Qin J.-J. ,Zhu J.-X., Zeng Q.,Cheng X.-R., Zhang S.-D., Jin H.-Z., Zhang W.-D., 2012b. Sesquiterpenelactones from *Inula hupehensis* inhibit nitricoxide production in RAW264.7 macrophages.*PlantaMedica*.78,1002–1009.
- 46.Cheng X.,Zeng Q., Ren J.,Qin J.,Zhang S.,Shen Y.,Zhu J.,Zhang F.,Chang R.,Zhu,Y., Zhang W., Huizi Jin H., 2011.Sesquiterpenelactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46,5408–5415.

47. Wang C.-M., Jia Z.-J., Zheng R.-L., 2007. The effect on sesquiterpene cell viability and telomerase activity in the human ovarian cancer cell line HO-8910. *Planta Medica*. 73, 180–184.
48. Qi J.-L., Fu Y., Shi X.-W., Wu Y.-B., Wang Y.-Z., Zhang D.-Q., Shi Q.-W., 2008. Sesquiterpenelactones and their anti-tumor activity from the flowers of *Inula britannica*. *Letter in Drug Design & Discovery*. 5, 433–436.
49. Rafi M.M., Bai N.-S., Ho C.-T., Rosen R.T., White E., Perez D., Dipaola R.S., 2005. A sesquiterpenelactone from *Inula britannica* induces anti-tumor effects dependent on Bcl-2 phosphorylation. *Anticancer Research*. 25, 313–318.
50. Liu Y.-P., Wen J.-K., Wu Y.-B., Zhang J., Zheng B., Zhang D.-Q., Han M., 2009. 1,6- O,O-Diacetylbritannilactones inhibits I κ B kinase β -dependent NF- κ B activation. *Phytomedicine*. 16, 156–160.
51. Cheng X.-R., Li W.-W., Ren J., Zeng Q., Zhang S.-D., Shen Y.-H., Yan S.-K., Ye J., Jin H.-Z., Zhang W.-D., 2012. Sesquiterpenelactones from *Inula hookeri*. *Planta Medica* 78, 465–471.
52. Qin J.-J., Zhu J.-X., Zeng Q., Cheng X.-R., Zhu Y., Zhang S.-D., Shan L., Jin H.-Z., Zhang W.-D., 2011a. Pseudoguaianolides and guaianolides from *Inula hupehensis* as potential anti-inflammatory agents. *Journal of Natural Products*. 74, 1881–1887.
53. Cheng X., Zeng Q., Ren J., Qin J., Zhang S., Shen Y., Zhu J., Zhang F., Chang R., Zhu Y., Zhang W., Huizi Jin H., 2011. Sesquiterpene lactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46, 5408–5415.
54. Rozenblat S., Grossman S., Bergman M., Gottlieb H., Cohen Y. Dovrat S., 2008. Induction of G(2)/M arrest and apoptosis by sesquiterpenelactones in human melanoma cell lines. *Biochemical Pharmacology*. 75, 369–382.
55. Nie L.-Y., Qin J.-J., Huang Y., Yan L., Liu Y.-B., Pan Y.-X., Jin H.-Z., Zhang W.-D. 2010. Sesquiterpenoids from *Inula linearifolia* inhibit nitric oxide production. *Journal of Natural Products*. 73, 1117–1120.

56. Lu Y., LiY., Jin M., Yang J.H., Li X., Chao G.H., Park H.-H., Park Y.N., Son J.K., Lee E., Chang H.W.2012. *Inula japonica* extract inhibits mast cell-mediated allergic reaction and mast cell activation. *Journal of Ethnopharmacology*.143, 151–157.
57. Moghadam M.H., Hajimehdipoor H., Saeidnia S., Atoofi A., Shahrestani R., Read R.W., Mosaddegh M., 2012.Anti-proliferative activity and apoptotic potential of britannin, a sesquiterpenelactone from *Inula aucheriana*. *Natural Product Communications*.7,979–980.
58. Park E.J., Kim J.1998.Cytotoxic sesquiterpenelactones from *Inula britannica*. *Planta Medica*. 64,752–754.
59. Zeng G.-Z., Tan N.-H., JiC.-J., Fan J.-T., Huang H.-Q., Han H.-J., Zhou G.-B.,2009. Apoptosis inducement of bigelovin from *Inula helianthus-aquatica* on human leukemia U937cells.*Phytotherapy Research*.23,885–891.
60. Zhao Y.-M., Zhang M.-L., Shi Q.-W., Kiyota H. 2006.Chemical constituents of plants from the genus *Inula*. *Chemistry & Biodiversity*. 3,371–384.
61. Chin Y.-W., Yoon K.D., Kim J. 2009.Cytotoxic anticancer candidates from terrestrial plants.*Anti-Cancer Agentsin Medicinal Chemistry*. 9,913–942.
62. Gökbulut A., Kaiser M., Brun R., Sarer E., Schmidt T.J., 2012.9 β -Hydroxyparthenolide esters from *Inula montbretiana* and their antiprotozoal activity. *Planta Medica*.78,225–229.
63. Hu X.-J., Jin H.-Z., Liu X.-H., Zhang W.-D. 2011.Two new sesquiterpenes from *Inula salsoloides* and their inhibitory activities against NO production.*Helvetica Chimica Acta*. 94,306–312.
64. Xie H.-G., Chen H.,Cao B., Zhang H.-W., Zou Z.-M. 2007.Cytotoxic germacranolide sesquiterpene from *Inula cappa*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*.55, 1258–1260.
65. Bai N., Lai C.-S., He K., Zhou Z., Zhang L.,Quan Z.,Zhu N., Zheng Q.Y., Pan M.-H., Ho C.T., 2006.Sesquiterpenelactones from *Inula britannica* and their

- cytotoxic and apoptotic effects on human cancer cell lines. *Journal of Natural Products*. 69, 531–535.
66. Jin H.Z., Lee D., Lee J.H., Lee K., Hong Y.S., Choung D.H., Kim Y.H., Lee J.J., 2006. New sesquiterpene dimmers from *Inula britannica* inhibit NF- κ B activation and NO and TNF- α production in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Planta Medica*. 72, 40–45.
67. Chen C.-N., Huang H.-H., Wu C.-L., Lin C.P.C., Hsu J.T.A., Hsieh H.-P., Chuang S.-E., Lai G.-M., 2007. Isocostunolide, a sesquiterpenelactone, induces mitochondrial membrane depolarization and caspase-dependent apoptosis in human melanoma cells. *Cancer Letters* 246, 237–252.
68. Jin H.Z., Lee D., Lee J.H., Lee K., Hong Y.S., Choung D.H., Kim Y.H., Lee J.J., 2006. New sesquiterpene dimmers from *Inula britannica* inhibit NF- κ B activation and NO and TNF- α production in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Planta Medica*. 72, 40–45.
69. Zhang W.Y., Lee J.-J., Kim I.S., Kim Y., Park J.S., Myung C.-S., 2010b. 7-O-Methylaromadendrin stimulates glucose uptake and improves insulin resistance in vitro. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 33, 1494–1499.
70. Zhang H.-B., Wen J.-K., Wang Y.-Y., Zheng B., Han M., 2009. Flavonoids from *Inula britannica* L. inhibit injury-induced neointimal formation by suppressing oxidative-stress generation. *Journal of Ethnopharmacology*. 126, 176–183.
71. Zhang H.-B., Wen J.-K., Zhang J., Miao S.-B., Ma G.-Y., Wang Y.-Y., Zheng B., Han M., 2011. Flavonoids from *Inula britannica* reduces oxidative stress through inhibiting expression and phosphorylation of p47phox in VSMCs. *Pharmaceutical Biology*. 49, 815–820.
72. Cohen Y., Wang W.Q., Ben-Daniel B.-H., Ben-Daniel Y., 2006. Extracts of *Inula viscosa* control downy mildew of grapes caused by *Plasmopara viticola*. *Phytopathology*. 96, 417–424.

73. Duan D., Wang Y., Cheng J., Tong B., Shi G., 2011. The toxicity of lupeol of *Inula britannica* on *Tetranychus cinerea barinus* and its effects on mite enzyme activity. *Shengtai Xuebao/Acta Ecologica Sinica*. 31, 2203–2208.
74. Zhao J., Li Y., Liu Q., Gao K., 2010. Antimicrobial activities of some thymol derivatives from the roots of *Inula hupehensis*. *Food Chemistry*. 120, 512–516.
75. Fujita H., Motokawa T., Katagiri T., Yokota S., Yamamoto A., Himeno M., Tanaka Y. 2009. Inulavosin, a melanogenesis inhibitor, leads to mistargeting of tyrosinase to lysosomes and accelerates its degradation. *Journal of Investigative Dermatology*. 129, 1489–1499.
76. Cha M.-R., Kim J.-Y., Hwang J.-H., Park H.-R., 2006. Cytotoxic activity of the *Inula japonica* extract against several human cancer cell lines in vitro. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 37, 130–135.
77. Han X., Yin L., Xu L., Wang X., Peng J. 2010. Simultaneous determination of ten active components in Chinese medicine “huang-lian-shang-qing” tablets by high-performance liquid chromatography coupled with photodiode array detection. *Analytical Letters*. 43, 545–556.
78. Marc E.B., Nelly A., Annick D.-D., Frederic D. 2008. Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *Journal of Ethnopharmacology*. 120, 315–334.
79. Lei J.-C., Yu J.-Q., Yin Y., Liu Y.-W., Zou G.-L. 2012. Alantolactone induces activation of apoptosis in human hepatoma cells. *Food and Chemical Toxicology* 50, 3313–3319.
80. Hussain S., Tripathi D., Sharma M. 2011. Synthesis and biological study of some new derivatives of sesquiterpenelactones isolated from medicinal plants. *Journal of Physical Science*. 22, 57–75.
81. Andolfi A., Zermane N., Cimmino A., Avolio F., Boari A., Vurro M., Evidente A., 2013. Inuloxins A–D, phytotoxic bi- and tri-cyclic sesquiterpenelactones produced by *Inula viscosa*: potential for broomrape and field dodder management. *Phytochemistry*. 86, 112–120.

82. Wang W., Ben-Daniel B.H., Cohen Y. 2004. Control of plant diseases by extracts of *Inula viscosa*. *Phytopathology*. 94, 1042–1047.
83. Cragg G.M., Newman D.J., Yang S.S., 2006. Natural product extracts of plant and marine origin having antileukemia potential. The NCI experience. *Journal of Natural Products*. 69, 488–498.
84. Huo Y., Shi H.M., Wang M.Y., Li X.B. 2008. Chemical constituents and pharmacological properties of *Radix Inulae*. *Pharmazie*. 63, 699–703.
85. Pan M.-H., Chiou Y.-S., Cheng A.-C., Bai N., Lo C.-Y., Tan D., Ho C.-T. 2007. Involvement of MARK, Bcl-2 family, cytochrome c, and caspases in induction of apoptosis by 1,6-O,O'-diacetylbritannilactone in human leukemia cells. *Molecular Nutrition & Food Research* 51, 229–238.
86. Zeng G.-Z., Tan N.-H., Ji C.-J., Fan J.-T., Huang H.-Q., Han H.-J., Zhou G.-B. 2009. Apoptosis inducement of bigelovin from *Inula helianthus-aquatica* on human leukemia U937 cells. *Phytotherapy Research*. 23, 885–891.
87. Spiridonov N.A., Konovalov D.A., Arkhipov V.V. 2005. Cytotoxicity of some Russian ethnomedicinal plants and plant compounds. *Phytotherapy Research*. 19, 428–432.
88. Im S.S., Kim J.R., Lim H.A., Jang C.H., Kim Y.K., Konishi T., Kim E.J., Park J.H.Y., Kim J.-S. 2007. Induction of detoxifying enzyme by sesquiterpenes present in *Inula helenium*. *Journal of Medicinal Food*. 10, 503–510.
89. Zhu J.X., Qin J.J., Jin H.Z., Zhang W.D., 2013. Japonicone sQ-T, four new dimeric sesquiterpenelactones from *Inula japonica* Thunb. *Fitoterapia*. 84, 40–46.
90. Park H.H., Kim M.J., Li Y., Park Y.N., Lee J., Lee Y.J., Kim S.G., Park H.J., Son J.K., Chang H.W., Lee E., 2012. Britanin suppresses LPS-induced nitric oxide, PGE₂ and cytokine production via NF- κ B and MAPK activation in RAW264.7 cells. *International Immunopharmacology*. 15, 296–302.
91. Máñez S., Hernández V., Giner R.-M., Ríos J.-L., Recio M.D.C. 2007. Inhibition of proinflammatory enzymes by inuviscolide, a sesquiterpenelactone from *Inula viscosa*. *Fitoterapia*. 78, 329–331.

92. Lee J.,Tae N.,Lee J.J.,Kim T.,Lee J.-H. 2010a. Eupatolide inhibits lipopolysaccharide induced COX-2 and iNOS expression in RAW264.7cells by inducing proteasomal degradation of TRAF6.European Journal of Pharmacology.636,173–180.
- 93.Whan H.J.,Gon L.B.,Kee K.Y.,Woo Y.J.,Kyoung J.H.,Hong S.,Young L.H.,Ro L.K., Woo L.H.2001.Ergolide,sesquiterpenelactone from *Inula britannica*, inhibits inducible nitricoxide synthase and cyclo-oxygenase-2expression in RAW 264.7macrophages through the inactivation of NF-kappaB.British Journal of Pharmacology. 133,503–512.
94. Nam K.-W.,Oh G.T.,Seo E.-K.,Kim K.H.,Koo U.,Lee S.-J.,Mar W.2009. Nuclear factor kappa B-mediated down-regulation of adhesion molecules:possible mechanism for inhibitory activity of bigelovin against inflammatory monocytes adhesion to endothelialcells.Journal of Ethnopharmacology.123,250–256.
95. Yin K.,Tang C.K. 2011.Inflammation, lipid metabolism dysfunction,and hypertension: active research fields in atherosclerosis-related cardiovascular diseasein China. Science China Life Sciences54,976–979.
96. Liu B.,HanM.,Sun R.-H.,Wang J.-J.,Liu Y.-P.,Wen J.-K. 2011a.Acetylbritannilactone induces G1 arrest and apoptosis invascular smooth muscle cells. International Journal of Cardiology.149,30–38.
97. Liu B.,Wen J.K., Li B.H., Fang X.M.,Wang J.J., Zhang Y.P., Shi C.J., Zhang D.Q., Han M. 2011b. Celecoxib and acetylbritannilactone interact synergistically to suppress breast cancer cell growth via COX-2-dependent and -independent mechanisms. Cell Death Disease. 2, e185.
98. Bhuwan B.,Mishra B.B.,Tiwari V.K. 2011.Natural products:an evolving role in future drug discovery.European Journal of Medicinal Chemistry.46,4769–4807.
99. Cafarchia C., De LaurentisN.,Milillo M.A.,Losacco V.,Puccini V.2001.Fungistatic activity of a sesquiterpenelactone (tomentosin) isolated from fresh *Inula viscosa* (*Asteraceae*) flowers from the Puglia region.Parassitologia.43,117–121.

100. Grimaud F.2009.Les Astéracées du Ladakhdan slamédecineti bétaine.Phytothér- apie 7,255–261.
101. Lokhande P.D.,Gawai K.R.,Kodam K.M.,Kuchekar B.S.,Chabukswar A.R.,Jagdale S.C., 2007.Antibacterial activity of isolated constituents and extract of roots of *Inula racemosa*. Research Journal of Medicinal Plant1,7–12.