

**FARG‘ONA DAVLAT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJA BERUVCHI
PhD.03/30.12.2019.K.05.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

NURADDINOVA MOHIRA BAHODIROVNA

***EUPHORBIA MILII* O‘SIMLIGI KIMYOVIY TARKIBI VA BIOLOGIK
FAOLLIGINI TEKSHIRISH**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Farg‘ona-2023

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Nuraddinova Mohira Bahodirovna:

Euphorbia milii o‘simligi kimyoviy tarkibi va biologik faolligini tekshirish 5

Нураддинова Мохира Баходировна:

Исследование химического состава и биологической активности растения
Euphorbia milii 21

Nuraddinova Mokhira Bakhodirovna:

Investigation of chemical composition and biological activity of *Euphorbia milii* plant 39

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works 44

**FARG‘ONA DAVLAT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJA BERUVCHI
PhD.03/30.12.2019.K.05.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

NURADDINOVA MOHIRA BAHODIROVNA

***EUPHORBIA MILII* O‘SIMLIGI KIMYOVIY TARKIBI VA BIOLOGIK
FAOLLIGINI TEKSHIRISH**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Farg‘ona-2023

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.3.PhD/K541 raqam bilan ro‘yxatga olingan.

Doktorlik dissertatsiyasi O‘zbekiston Milliy universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, rus va ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.fdu.uz) va «Ziyonet» Axborot ta’lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:	Xaitbayev Alisher Xamidovich kimyo fanlari doktori, professor
Rasmiy opponentlar:	Shomurotov Shavkat Abduganiyevich kimyo fanlari doktori, yetakchi ilmiy xodim Nishonov Mirkozim Fozilovich texnika fanlari nomzodi, professor
Yetakchi tashkilot:	Toshkent farmatsevtika instituti

Dissertatsiya himoyasi Farg‘ona davlat universiteti huzuridagi PhD.03/30.12.2019.K.05.01 raqamli Ilmiy kengashning 2023-yil «_____» _____ soat _____ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi (Manzil: 150100, Farg‘ona sh., Murabbiylar ko‘chasi, 19. Tel: (99873) 244-44-02, faks (99873) 244-44-93).

Dissertatsiya bilan Farg‘ona davlat universiteti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ raqami bilan ro‘yhatga olingan). (Manzil: 150100, Farg‘ona sh., Murabbiylar ko‘chasi., 19. Tel.: (99873) 244-44-02, faks (99873) 244-44-93, e-mail: fardu-info@umail.uz).

Dissertatsiya avtoreferati 2023-yil «_____» _____ kuni tarqatildi.
(2023-yil «_____» _____ dagi _____ raqamli reestr bayonnomasi).

V.U.Xo‘jayev
Ilmiy darajalar beruvchi
Ilmiy kengash raisi k.f.d., professor

Sh.Sh.Turg‘unboyev
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash ilmiy
kotibi, kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD)

Sh.V.Abdullayev
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar raisi k.f.d., professor

KIRISH (Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi).

Mavzuning dolzarbligi va zarurati. Dunyoda o‘simlik xomashyolaridan biologik faol moddalarni ajratib olish, ajratib olingan birikmalarning kimyoviy tuzilishi va biologik faolligini o‘rganish, yangi moddalar asosida turli kasalliklarni davolash xususiyatiga ega bo‘lgan dori vositalari olishning samarali usullarini ishlab chiqish dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Hozirgi kunda tibbiyot amaliyotida qo‘llaniladigan dori vositalarining ko‘pgina qismini tabiiy manbalardan olish yo‘lga qo‘yilgan. Tabiiy manbalardan olinadigan dorivor vositalar olinish samaradorligi, organizm tomonidan oson o‘zlashtirilishi, salbiy ta’sirlari kamligi, biologik mosligi hamda o‘ziga xos ta’sirlari tufayli sun’iy yaratilgan dorivor vositalardan tubdan farq qiladi. Ayniqsa antioksidant, antibakterial va zamburug‘larga hamda o‘sma kasalliklariga qarshi ta’sirga ega kimyoviy birikmalarga farmatsevtika sanoatida talab yuqoriligi sababdan biologik faol moddalarga boy o‘simlik turlarini aniqlash, ulardan biologik faol moddalar ajratib olish va farmatsevtika sanoatiga tavsiya etish kimyo sohasida muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahonda *Euphorbiaceae* oilasi *Euphorbia* turkumiga kiruvchi o‘simliklardan turli xil biologik faollikka ega bo‘lgan birikmalarni ajratib olish, ularni sifat va miqdor tahlillarini amalga oshirish hamda identifikatsiya qilish usullarini ishlab chiqish bo‘yicha bir qator ilmiy-tadqiqot ishlari qilinmoqda. Jumladan, “Silymarin”, “Euphorbia herb”, “Euphorbia cream” kabi vositalari antioksidantlik, antibakteriallik, gepatoprotektorlik hamda o‘sma hujayralari o‘shini to‘xtatish xususiyati mavjudligi tufayli ushbu turlarning kimyoviy tarkibini o‘rganish, biologik faolligini tekshirish va olingan natijalar asosida yangi dori vositalari yaratish uchun ilmiy asos ishlab chiqishga alohida e’tibor qaratilmoqda.

Mamlakatimizda dunyo bozorida raqobatbardosh yangi turdagi kimyoviy moddalar sintez qilishda mahalliy xomashyolar asosida samarali dori vositalarini yaratish, moddalarni sintez qilishning yangi iqtisodiy samarali usulini ishlab chiqish, natijada farmatsevtika, qishloq xo‘jaligi, kimyo va atrof-muhitni yaxshilash borasida ilmiy izlanishlar olib borilib muayyan natijalarga erishilmoqda. Bu boradagi tavsiyalar O‘zbekiston Respublikasini rivojlantirishning 2022-2026-yillarga mo‘ljallangan taraqqiyot strategiyasida belgilab berilgan¹. Ushbu strategiyada ta’kidlanganidek, yuqori ta’sirga ega dori vositalari olish, aholini arzon va sifatli dori vositalari bilan ta’minlash, mahalliy o‘simliklardan istiqbolli dori vositalari, biologik faol qo‘shimchalar ishlab chiqish, biologik faol moddalarni ajratib olish texnologiyasini yaratish katta ahamiyatga ega.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 21-yanvardagi “2022-2026-yillarda Respublikaning farmatsevtika tarmog‘ini jadal rivojlantirishga oid qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida”gi PF-55-son Farmoni, 2017-yil 17-iyuldagi “Aholini dori vositalari va tibbiyot buyumlari bilan ta’minlash tizimini takomillashtirish bo‘yicha qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida” gi PQ-3137 qarori shuningdek, ushbu sohada qabul qilingan boshqa huquqiy hujjatlarda ko‘zda

¹O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoni, 28.01.2022 yildagi PF-60-son

tutilgan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga bog‘liqligi. Mazkur tadqiqot Respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo‘nalishiga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Dunyoning ko‘plab rivojlangan mamlakatlarida *Euphorbiaceae* oilasiga kiruvchi o‘simliklar tarkibini o‘rganish, biologik faol moddalarni ajratib olish hamda amaliyotga tadbiiq etish bo‘yicha izlanishlar jadal olib borilmoqda. Xususan, xorijlik olimlar - C.H.Persoon, T.Yoshida, T.Okuda, K.Zheng, F.Luo, Y.Sadeghi-Aliabadi, S.Singla, A.Kamla, S.M.Amer, Hye Sook Yum-Choi, Talha Ali Chohan, Saleem Hamid, Salvador Pancorbo, R.Haleshappa, D.Marie Cris, Charles Des Moulins, M.Chambers, Sadeghi Aliabadi, N.Haworth va boshqalar tomonidan turli hududlarida o‘sadigan *Euphorbiaceae* oilasi vakillari tarkibidagi biologik faol moddalar va ularning farmakologik xususiyatlari hamda biologik faolliklari o‘rganilgan.

Respublikamizda keng tarqalgan dorivor o‘simliklar tarkibidan biologik faol moddalarni ajratib olish hamda ularni farmatsevtika va tabobatga tadbiiq qilish yo‘nalishida akademik I.R.Asqarov, professor A.X.Xaitbayev, professor A.A.Ibragimov hamda V.U.Xo‘jayev kabi olimlar tomonidan ko‘plab ilmiy ishlar olib borilgan. Bundan tashqari, *Euphorbiaceae* oilasiga kiruvchi o‘simliklar tarkibi va biologik ahamiyati akademik SH.I.Salixov, professor S.M.Mavlyanov, kimyo fanlari doktori N.G.Abdullajonova va R.N.Raximovlarning *Euphorbiaceae* oilasi vakillari tarkibidan polifenollar ajratib olish va ular asosida viruslarga (gripp, OIV-1) qarshi dori vositalari yaratish, kimyo fanlari doktori M.M.Tadjibayevning fenol va azot saqlovchi birikmalarni ajratib olish, U.G.Gaipovning *Euphorbia* turkumiga kiruvchi o‘simliklardan ajratib olingan polifenollarni mitoxondriya parametrlariga ta’sirini aniqlash kabi ilmiy-tadqiqot ishlari doirasida o‘rganilgan. *Euphorbiaceae* oilasiga kiruvchi ko‘pgina turlarning kimyoviy tarkibi va biologik faolliklari o‘rganilganligiga qaramasdan, hozirgi kungacha *Euphorbia milii* o‘simligi tarkibidagi biologik faol moddalarning miqdori, ayniqsa ularning iqlim sharoitlariga bog‘liqligi, antioksidant, antibakterial va zamburug‘larga qarshi ta’siri yetarlicha o‘rganilmagan.

Shuning uchun O‘zbekistonning turli hududlarida o‘suvschi *Euphorbia milii* o‘simligi tarkibidagi kimyoviy moddalarni o‘simlik o‘sish sharoitiga ko‘ra sifat va miqdor jihatdan o‘rganish va taqqoslash, ekstraktlarining biologik faolligini tekshirish hamda natijalar asosida dori-vositalari ishlab chiqarish uchun tabiiy xomashyo sifatida taklif qilish, maqsadga muvofiqdir.

Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan oliy ta’lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti O‘zbekiston Milliy universitetining ilmiy tadqiqot ishlari rejasining “Tabiiy birikmalardan biologik faol moddalar ajratib olish” mavzusidagi fundamental izlanishlari doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi: Farg‘ona, Toshkent va Xorazm viloyatlarida o‘svuchi *Euphorbia milii* o‘simligining kimyoviy tarkibini hamda o‘simlik ekstraktlarining biologik faolligini aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

Euphorbia milii o‘simlik namunalari tarkibini sifat va miqdor jihatidan GX-MS usuli yordamida viloyatlar kesimida solishtirma o‘rganish;

YuSSX usuli yordamida *Euphorbia milii* o‘simligi ekstraktlari tarkibidagi flavonoidlar va suvda eruvchan vitaminlar, tegishli usullar yordamida umumiy oqsillar va suvda eruvchan polisaxaridlar miqdorini solishtirma o‘rganish;

ICP-MS usuli yordamida *Euphorbia milii* ekstraktlari tarkibidagi mikro- va makro elementlarni sifat va miqdor jihatdan solishtirma o‘rganish;

Euphorbia milii o‘simligi ekstraktidan β -amirin moddasini ajratib olishning yangi usulini ishlab chiqish, hamda antioksidantlik xususiyatini tekshirish;

Amirin moddasining nazariy jihatdan fazoviy tuzilishini o‘rganish maqsadida ChemOffice dasturining emperik usuli (MM2), Hyperchem dasturining yarim emperik usullari (PM3, RM1, AM1) hamda Gaussian 09W dasturi paketida (Ground state, DFT, Unrestricted, B3LYP) metodi asosidagi (6-311g (d, p)) bazis o‘rnatmasi yordamida kvant-kimyoviy hisoblashlar o‘tkazish;

Euphorbia milii o‘simligi ekstraktlari farmako-toksikologik xususiyati va biologik faolliklarini tekshirish hamda ishlatilish sohalarini aniqlash.

Tadqiqotning obyekti sifatida Respublikamizning turli xil iqlim sharoitida o‘svuchi ya’ni Xorazm, Farg‘ona va Toshkent viloyatlaridan yig‘ilgan *Euphorbia milii* o‘simliklari vegetativ organlari olingan.

Tadqiqotning predmeti *Euphorbia milii* o‘simligi tarkibidagi polisaxaridlar miqdori, umumiy oqsillar miqdori, makro- va mikroelementlar, suvda eruvchan vitaminlar, flavonoidlar hamda o‘simlik poyasidan β -amirin ajratib olish, tuzilishi va biologik xossalarni o‘rganish hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishi natijalarini olishda filtrlash, haydash, tozalash, quritish, ekstraksiya, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX), gaz xromatografiyasi GX-MS, ICP-MS, Keldal usuli, kvant-kimyoviy hisoblashlar (ChemOffice (MM2), Hyperchem (PM3, RM1, AM1), Gaussian 09W dasturi, PASS online va biologik faollikni aniqlash uchun farmakologik hamda toksikologik usullardan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

Xorazm, Toshkent va Farg‘ona viloyatlarida o‘svuchi *Euphorbia milii* o‘simligi tarkibida 8 xil makro va 30 xil mikroelementlar, apigenin, giperozid va gipoleotinin kabi flavonoidlar, B₂, PP, B₉, B₁₂ C suvda eruvchan vitaminlar, 6-7% umumiy polisaxaridlar mavjudligi shuningdek, o‘rganilgan moddalarning sifat va miqdoriy tarkibi viloyat (Toshkent, Xorazm va Farg‘ona) lar kesimida farq qilishi aniqlangan;

kompyuter dasturlari yordamida α - va β -amirin moddalarining insulin promotorligi, gepatoprotektor, antibakterial, yallig‘lanishga va virusiga qarshi biologik faolliklari nazariy aniqlanishi va taqqoslanishi natijasida β -amirinning faolligi yuqoriligi isbotlangan;

Euphorbia milii o'simligi ekstraktlarini tarkibiy qismlarga ajratilib GC-MS yordamida identifikatsiyalanishi asosida Farg'ona, Toshkent hamda Xorazm viloyatida o'suvchi o'simliklarning poyasi va bargi tarkibida fitol, squalin, tokoferol, taraxerol, karotinoid, α -amirin, β -amirin, tunbergol, fenantren, lupeol, naftalin va β -sitosterol moddalari mavjudligi aniqlangan.

Euphorbia milii o'simligi tarkibidan β -amirin moddasi ajratib olishning yangi iqtisodiy samarali usuli ishlab chiqilgan;

Euphorbia milii o'simligi xloroformli ekstraktining toksikologik ta'sirini aniqlash orqali VI guruhga, ya'ni zaharsiz birikmalar sinfiga tegishli ekanligi eksperimental isbotlangan;

Euphorbia milii o'simligi etanoli ekstrakti va β -amirin moddasining antioksidantlik xossasi mavjudligi, etanoli ekstraktining antibakterial va xloroformli ekstraktining zamburug'larga qarshi ta'sir ko'rsata olishi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

Respublikada keng tarqalgan mahalliy xomashyo hisoblanadigan *Euphorbia milii* o'simligidan bosqichma-bosqich (yuvish, quritish, ekstraksiya, neytrallashtirish, filtrlash, qayta cho'ktirish) amirin moddasini ajratib olish usuli ishlab chiqilgan;

Euphorbia milii o'simligi tarkibidagi flavonoidlarning miqdoriy tahlili asosida yangi dori vositalarini olishda flavonoidlarni standartlash usuli ishlab chiqilgan;

Euphorbia milii o'simligi poyasi va bargi aralashmasidan olingan spirtli ekstrakt karam poyasi bakteriozi va pomidorning bakterial rakiga qarshi zararlanish darajasini 30-40% ga kamaytirish va hosildorlikni 8-10% ga oshirish imkonini berganligi isbotlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi biologik faol birikmalarni analiz qilishda zamoniy fizik-tadqiqot usullaridan yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX), gaz xromatografiya – mass-spektrometriyasi (GX-MS), kvant-kimyoviy hisoblashlar (ChemOffice (MM2), Hyperchem (PM3, RM1, AM1), Gaussian 09W dastur paketida (Ground state, DFT, Unrestricted, B3LYP) metodi asosidagi (6-311g (d, p)) basis o'rnatmasi, PASS online) va biologik tadqiqot usullaridan foydalanilganligi, tadqiqot natijalarining Respublika va xalqaro miqyosdagi ilmiy konferensiyalarda muhokama etilganligi, tajribalar natijalarini O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan tan olingan mahalliy va xalqaro ilmiy jurnallarda chop etilganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati ilk bor *Euphorbia milii* o'simligidan " β -amirin" moddasining yangi texnologiya asosida olinishi va antioksidantlik xossasining aniqlanishi, o'simlik tarkibidagi moddalarning iqlimga bog'liqligini tarkibidagi makro- va mikroelementlar, suvda eruvchan vitaminlar miqdorini namunalar tarkibida turlicha ekanligini aniqlash asosida ilmiy isbotlab berilganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati, *Euphorbia milii* o'simliging spirtli ekstraktini antibakterial ta'sirga ega modda sifatida foydalanish mumkinligi, ajratib olingan β -amirin moddasi antioksidant, gepatoprotektor hamda o'sma hujayralarining o'sishini ingbirlovchi vosita sifatida qo'llanilishiga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. *Euphorbia milii* o‘simligi kimyoviy tarkibi va biologik faolligini tekshirish bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

Euphorbia milii o‘simligidan olingan β -amirin uchun tashkilot standarti O‘zbekiston Respublikasi sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi xizmati tomonidan tasdiqlangan (Ts 200845944-111:2023-sonli tashkilot standarti). Natijada, β -amirin moddasini qisqa fursatda hamda iqtisodiy jihatdan samarali usulda olish imkonini bergan.

Euphorbia milii o‘simlik turlari tarkibidan flavonoidlar, aminokislotalar, yog‘lar va boshqa biologik faol moddalarni ajratib olish, ajratib olingan flavonoidlarni spektroskopik tahlil qilish usullaridan № PZ-2017092435 “Xorazm viloyati sharoitida dorivor o‘simliklarni o‘stirish va ular asosida biologik faol qo‘shimchalar ishlab chiqish” mavzusidagi ilmiy loyihada dorivor o‘simliklar tarkibidagi flavonoidlarni sifat va miqdor jihatidan aniqlashda foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi fanlar akademiyasining 2023-yil 21-fevraldagi 4/1255-350 sonli ma‘lumotnomasi). Natijada dorivor o‘simliklar asosida yangi dori vositalarini ishlab chiqish jarayonida ularni flavonoidlar asosida standartlashda UB-spektroskopiyadan foydalanish imkonini bergan.

o‘simlikdan olingan spirtli ekstrakt Qoraqalpog‘iston Respublikasi Ellikqal’a tumani “Masharip ota” fermer xo‘jaligida amaliyotga joriy etilgan (O‘zbekiston Respublikasi o‘simliklar karantini va himoyasi agentligining 2023-yil 20-fevraldagi №23-15/01-146 ma‘lumotnomasi). Natijada karam va pomidorning zararlanish darajasi 30-40% ga kamaytirish va hosildorlikni 8-10% ga oshirish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 5 ta xalqaro va 2 ta Respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o‘tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e‘lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 14 ta ilmiy ish chop etilgan. Shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta‘lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 7 ta maqola, jumladan 5 tasi respublika va 2 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, to‘rtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiya ishining hajmi 108 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Dissertatsiyaning kirish qismida dissertatsiya mavzusining ahamiyati va dolzarbligi, maqsad hamda vazifalari asoslab berilgan, tadqiqotning ob'ekti va predmeti ifodalangan, O'zbekiston Respublikasida fan hamda texnologiyalarni rivojlantirish yo'nalishiga muvofiqligi keltirilgan hamda tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslangan, natijalarning nazariy hamda amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarining amaliyotga joriy etish asoslari keltirilgan, nashr qilingan ilmiy ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“*Euphorbiaceae* o'simliklar oilasi – biologik faol moddalar manbai sifatida (adabiyotlar tahlili)”** deb nomlangan birinchi bobi adabiyotlar tahliliga bag'ishlangan bo'lib, unda *Euphorbiaceae* oilasi vakillarining yer yuzida va O'zbekiston hududida tarqalishi hamda *Euphorbia* turkumiga kiruvchi turlarning dorivor xususiyatlari haqida so'z yuritilgan. Shuningdek, *Euphorbia milii* o'simligining kimyoviy tarkibi, biofaol moddalarni aniqlash va olish usullari, o'simlik tarkibidagi biologik faol moddalarning kimyoviy tuzilishlari hamda farmakologik ta'sirlari va o'simlik ekstraktining biologik aktivligi, amirin moddasining olinishi hamda identifikatsiyasi bo'yicha adabiyot ma'lumotlari tahlil qilingan.

Dissertatsiyaning **“*Euphorbia milii* o'simligining kimyoviy tarkibi tahlili”** deb nomlangan ikkinchi bobi *Euphorbia milii* o'simligining Farg'ona, Toshkent va Xorazm namunalarining ekstraksiya jarayoni, sifat reaksiyalari natijalari, o'simlik namunalarini tarkibidagi moddalarning gaz xromatografiyasi mass-spektrometriyasi usuli bo'yicha tahlili, suvda eruvchan vitaminlar va flavanoidlarning miqdorini yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida olingan natijalari tahlili, makro va mikroelementlar hamda og'ir metallarning ICP-MS usuli bo'yicha tahlili, oqsillar va suvda eruvchan polisaxaridlar miqdorining solishtirma natijalari, β -amirin moddasining olinishi va identifikatsiyasi haqidagi nazariy hamda amaliy natijalar ma'lumotlari keltirilgan.

O'simliklarning biologik faolligi hamda farmakologik xususiyatini aniqlashda o'simlik tarkibidagi kimyoviy moddalarning turini hamda qancha miqdorda ekanligini bilish muhimdir. Adabiyotlar sharhi asosida, *Euphorbia milii* o'simligi flavonoidlar, kumarinlar va ayniqsa terpenoidlar, shuningdek boshqa biofaol birikmalarga boy ekanligi o'rganildi. Shu sababdan, *Euphorbia milii* o'simligi tarkibidagi terpenoidlar hamda boshqa uchuvchan moddalarni GX-MS usuli yordamida sifat hamda miqdor jihatdan o'rganish maqsad qilindi.

Gaz xromatografiya mass-spektrometriyasi usuli yordamida *Euphorbia milii* tarkibidagi moddalarni aniqlash maqsadida 3 xil namunalar: Farg'ona, Toshkent va Xorazm *Euphorbia milii* o'simliklari tanlandi va turli xil erituvchilarda ekstraksiya qilindi. Analiz uchun har bir viloyatdan terilgan o'simliklarning bargi va poyasi alohida-alohida ekstraksiya qilindi. Natijalar asosida o'simlik namunalarini poya va barglarida aniqlangan moddalar viloyatlar kesimida o'zaro taqqoslandi va o'simlik tarkibiga iqlim ta'siri o'rganildi.

Euphorbia milii o‘simligi tarkibidagi moddalarning GX-MS natijalari

№	Modda nomi	Kimyoviy formulasi	Farg‘ona		Toshkent		Xorazm	
			barg	poya	barg	poya	barg	Poya
1	Fitol	C ₂₀ H ₄₀ O	91.5	-	88.0	91.5	-	-
2	Squalin	C ₃₀ H ₅₀ O	79.7	-	-	-	81.3	-
3	Tokoferol	C ₂₉ H ₅₀ O ₂	71.0	-	71.0	-	-	-
4	Tunbergol	C ₂₀ H ₃₄ O	-	91.2	-	-	-	-
5	Fenantren	C ₂₀ H ₃₂	-	68.6	-	94.2	-	83.3
6	Naftalin	C ₂₀ H ₃₂	-	15.9	-	60.1	-	-
7	Karotinoid	C ₄₀ H ₆₆	-	-	93.6	-	-	-
8	β-amirin	C ₃₀ H ₅₀ O	97.9	-	2.79	-	89.0	2.79
9	α-amirin	C ₃₀ H ₅₀ O	-	-	94.0	-	94.0	-
10	Lupeol	C ₃₀ H ₅₀ O	-	-	-	94.0	-	-
11	Tarakserol	C ₃₀ H ₅₀ O	-	-	-	0.93	-	-
12	β-sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	-	-	-	-	90.9	-

GX-MS natijalariga ko‘ra *Euphorbia milii* o‘simligining tarkibida α va β-amirin, fenantren, fitol, tokoferol, squalin, naftalin, karotinoid, lupeol hamda β-sitosterol kabi asosiy moddalar mavjudligi, ularning % lardagi aniqlik darajalari hamda viloyatlar kesimida sifat jihatidan farqlanishi o‘rganildi.

Tirik organizmlarda kechadigan biokimyoviy jarayonlarni fermentlarsiz tasavvur etib bo‘lmaydi. O‘simliklardan olinadigan vitaminlar aynan fermentativ jarayonlarda koferment vazifasini bajarganliklari sababli ahamiyatlidir. Shu sababdan, *Euphorbia milii* poyasi va bargi tarkibidagi suvda eruvchan vitaminlar sifat va miqdoriy tahlil qilinib, namunalardagi natijalar o‘zaro taqqoslandi.

Euphorbia milii o‘simligi bargi va poyasidagi vitaminlar miqdori (mg/100)

№	Namuna nomi	Miqdori mg/100						
		B ₁	B ₆	B ₉	PP	C	B ₂	B ₁₂
1	Farg‘ona <i>Euphorbia Milii</i> bargi	-	-	0.001	1.91	0.12	-	0.02
2	Farg‘ona <i>Euphorbia Milii</i> poyasi	-	-	0.005	-	-	0.63	1.69
3	Xorazm <i>Euphorbia Milii</i> bargi	-	-	0.014	-	0.39	3.94	0.41
4	Xorazm <i>Euphorbia Milii</i> poyasi	-	-	0.023	-	-	1.91	0.64
5	Toshkent <i>Euphorbia Milii</i> bargi	-	-	-	-	-	1.57	0.56
6	Toshkent <i>Euphorbia Milii</i> poyasi			0.002	-	-	0.22	0.02

Euphorbia milii o‘simligining poyasi va bargi tarkibida B guruhga kiruvchi vitaminlardan B₁ (tiamin) va B₆ (piridoksin) vitaminlari aniqlanmadi. Farg‘ona viloyatidan keltirilgan namuna poyasi tarkibida vitamin B₁₂ (sianokobalomin) miqdori, Xorazm viloyatidan keltirilgan namuna bargi tarkibida vitamin B₁₂ (sianokobalomin) miqdori, Xorazm viloyatidan keltirilgan namuna poyasi tarkibida vitamin B₉ (foliy kislotasi) miqdori eng yuqoriligi o‘rganildi.

Euphorbia milii o‘simligi namunalarining poyasi va bargi tarkibidagi suvda eruvchan polisaxaridlarning umumiy miqdori aniqlandi va taqqoslandi.

3-jadval

Euphorbia milii o‘simligi tarkibidagi suvda eruvchan polisaxaridlarning umumiy miqdori (mg/100)

№	Namuna nomi	Polisaxarid miqdori
		%
1	Xorazm poyasi	4,59
2	Xorazm bargi	5,12
3	Toshkent poyasi	3,18
4	Toshkent bargi	6,27
5	Farg‘ona poyasi	2,88
6	Farg‘ona bargi	3,91

Olingan natijalar asosida namunalar poyasi va bargida suvda eruvchan polisaxaridlarning umumiy miqdori turlichaligi aniqlandi.

YUSSX usuli yordamida *Euphorbia milii* ildizi, poyasi va bargida asosan 3 xil flavonidlar: apigenin, giperazid hamda gipoleotinin aniqlanib, ularning miqdorlari namunalar tarkibida, shuningdek o‘simlik qismlarida turlicha miqdordaligi o‘rganildi.

4-jadval

Euphorbia milii o‘simligi tarkibidagi flavonoidlar miqdori (mg/100)

№	Flavonoid nomi	Farg‘ona			Toshkent			Xorazm		
		Ildiz	Poya	Barg	Ildiz	Poya	Barg	Ildiz	Poya	Barg
1	Robinin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Rutin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Apigenin	1.22	1.22	1.93	2.41	2.47	3.02	2.74	1.21	3.14
4	Giperazid	0.78	0.78	0.36	0.04	0.07	0.35	0.11	0.41	0.91
5	Gall kislotasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Gipoleotinin	0.21	0.21	-	0.12	0.59	0.11	0.18	0.75	0.03
7	Kversetin	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Biogen elementlar tirik organizmlarning hayotiy faoliyatida katta ahamiyatga ega bo'lganligi tufayli *Euphorbia milii* o'simligi tarkibidagi makro- va mikro elementlarni sifat va miqdoriy jihatdan o'rganildi hamda natijalar o'zaro solishtirildi.

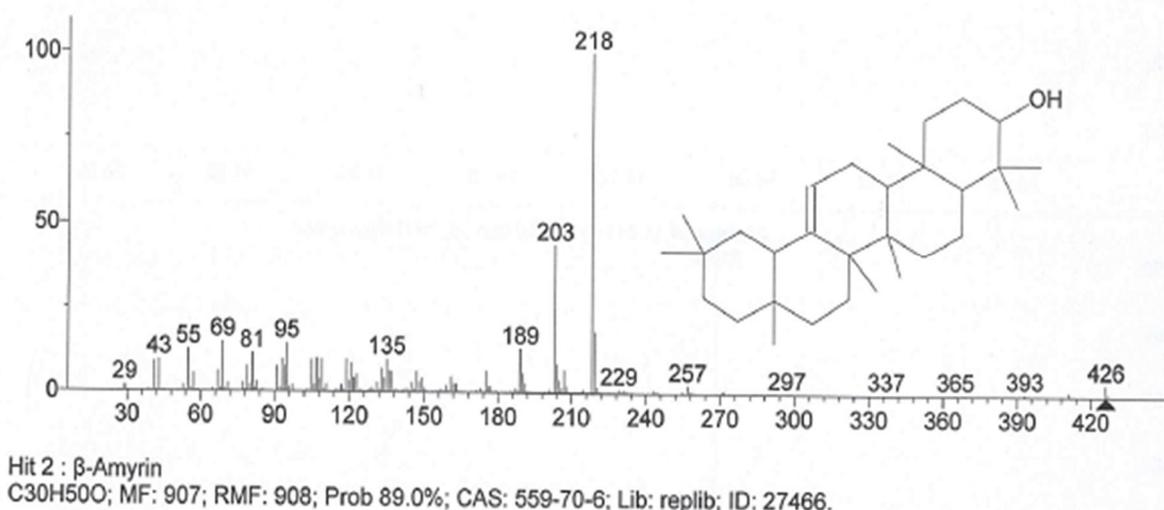
5-jadval

Euphorbia milii o'simligi tarkibidagi makroelementlar miqdori (mg/100)

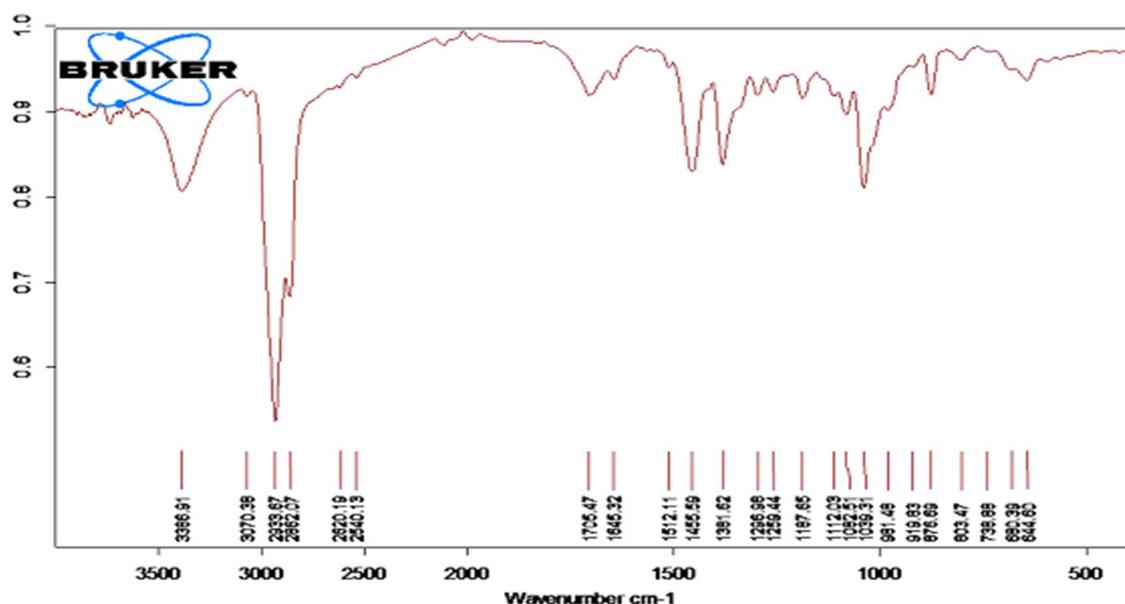
Element	Toshkent			Xorazm			Farg'ona		
	Ildiz	Poya	Barg	Ildiz	Poya	Barg	Ildiz	Poya	Barg
Na	1583.09	209.98	248.55	22740.23	1034.87	1121.57	4422.35	2340.63	251.25
Mg	1898.45	1657.37	3252.80	4767.54	795.47	795.47	2270.67	8434.85	11132.16
Al	661.12	9.77	22.52	464.22	8.49	8.49	141.57	123.034	43.859
Si	2613.16	706.63	2017.42	2964.88	734.75	1924.47	395.52	2227.47	2710.63
P	3355.26	2394.21	11847.29	18073.01	5356.63	14937.83	3648.55	31832.78	12220.22
K	10806.01	7856.01	18575.19	38186.20	5552.52	42367.09	10673.75	58493.10	26178.58
Ca	1507.02	1454.26	3032.46	2928.69	1080.17	3785.26	9602.22	4001.65	41715.06
S	2613.16	706.63	2840.98	2964.88	734.75	3280.90	395.52	2227.47	3668.19

Euphorbia milii o'simligi tarkibida 8 xil makro- va 30 xil mikro elementlar aniqlanib, asosan Na, Mg, P, K, Ca makro elementlari hamda Mo, Ti, Sr, Cu, Nb, Fe mikro elementlarining miqdori nisbatan ko'pligi o'rganildi. Elementlar miqdori o'simlik o'sgan hududlar kesimida hamda o'simlik qismlarida bir-biridan farq qilib, Farg'ona namunasi ildizi, poyasi va bargida elementlar miqdori boshqa namunalarga qaraganda yuqoqiroqligi qayd etildi.

GX-MS natijalari tahlil qilinishi asosida *Euphorbia milii* o'simligining barcha hududlardan olib kelingan namunalari tarkibida biologik faol modda - amirin moddasi mavjudligi o'rganildi. O'simlik tarkibida β -amirinning umumiy miqdori α -amirinning umumiy miqdoridan yuqoriligi sababli Farg'ona viloyati *Euphorbia milii* o'simlik namunasi tarkibidan β -amirin moddasi ajratib olindi.



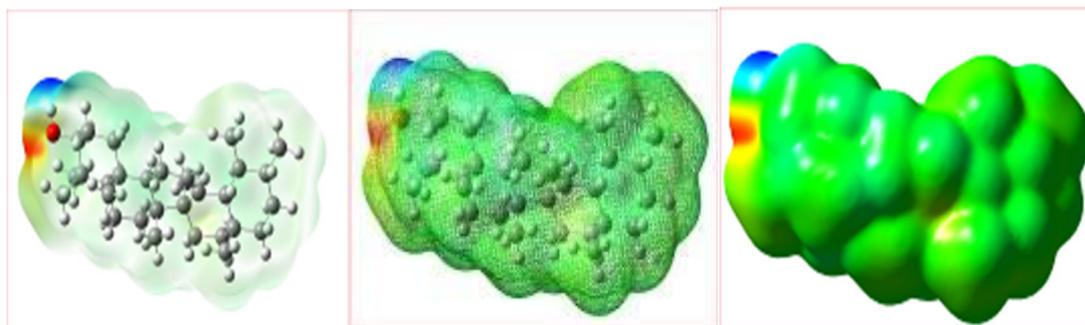
1-rasm. *Euphorbia milii* da aniqlangan β -amirin mass spektri



2 –rasm. *Euphorbia milii* dan olingan β -amirin IQ-spektrlari

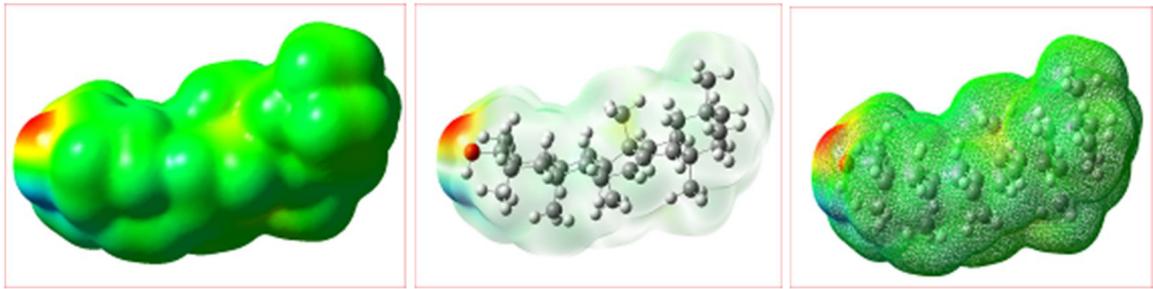
Olingan β -amirinning mass-spektrlari adabiyotlarda keltirilgan β -amirinning mass-spektrlari bilan taqqoslandi hamda moddani tasdiqlash maqsadida IQ – spektrlari ham olindi.

Dissertatsiyaning « *Euphorbia milii* o‘simligi biologik faolligi nazariy va amaliy natijalari tahlili» deb nomlangan uchinchi bobida o‘simlik ekstraktlari hamda amirin moddalarining kvant-kimyoviy hisoblashlar nazariy natijalari hamda *Euphorbia milii* o‘simligi poyasi va bargidan olingan ekstraktlarning toksikologik xususiyati, antibakterial, antioksidant va zamburug‘lar o‘shini cheklovchi xususiyatlari natijalari tahlili berilgan. Kvant-kimyoviy hisoblashlarning dastlabki natijalari Gaussian 09 (Ground state, DFT, Undestricted, B3LYP) asosida 6-311G basis o‘rnatmasida olib boradi. Yordamchi dasturlar sifatida Avagadro 1.2.0, GaussView 6.0.16. va HyperChem dastur paketlaridan foydalanildi.



3-rasm. α -amirinning ESP natijalari

Ushbu natijalar, ikkala birikma ham kimyoviy reaksiyalarda va boshqa molekular bilan o‘zaro ta’sirlarda o‘xshash xatti-harakatlarni namoyon qilishi mumkinligini ko‘rsatdi.



4 - rasm. β -amirinning ESP natijalari

PASS ONLINE dasturi yordamida ham α va β -amirinlarning biologik faolliklari nazariy jihatdan o‘rganildi.

6-jadval

α -amirinning PASS online dasturida olingan natijalari

Pa	Pi	Kasallik
0,934	0,002	Insulin promotori
0,872	0,002	Gepatoprotektor
0,820	0,003	Antibakterial
0,812	0,004	Yallig‘lanishga qarshi
0,793	0,003	Virusga qarshi (gripp)

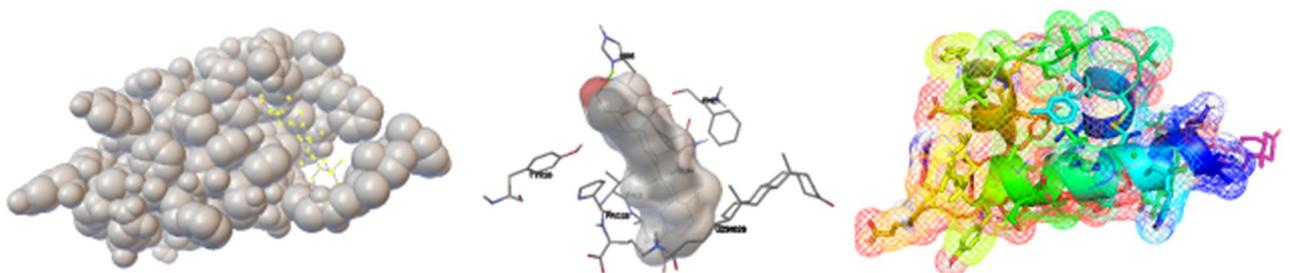
Xususan, α -amirin va β -amirinlar mos ravishda insulin promotorligi, hepatoprotektorlik, antibakterial, yallig‘lanishga va virusga qarshi xususiyatlari yuqori ekanliklari aniqlandi.

7-jadval.

β -amirinning PASS online dasturida olingan natijalari

Pa	Pi	Kasallik
0,977	0,001	Insulin promotori
0,926	0,002	Gepatoprotektor
0,903	0,002	Antibakterial
0,868	0,002	Virusga qarshi (gripp)
0,843	0,005	Yallig‘lanishga qarshi

PASS ONLINE natijalaridan kelib chiqqan holda α -amirin va β -amirinlarni insulin va bakteriya tegishli oqsillar bilan o‘zaro bog‘lanishlarini MOLECULAR DOCKING dasturi yordamida o‘rganildi.

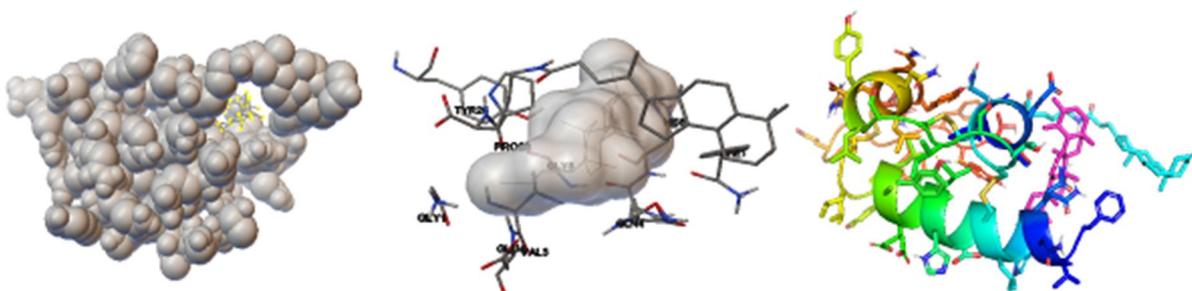


5 - rasm. β -amirin- oqsil kompleksida β -amirinning aminokislota qoldiqlari bilan bog‘lanishi

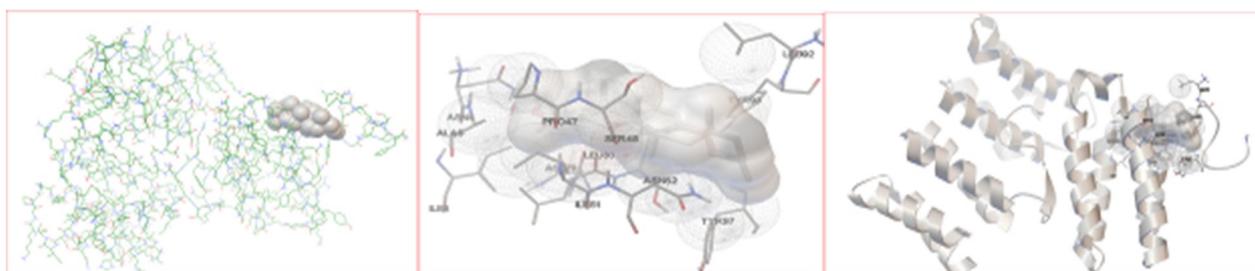
Molekulyar doking izlanishlari natijasida olingan komplekslarda ligand molekularining oqsil aminokislotalari qoldiqlari bilan (H-bog‘, VdV va b. bo‘yicha) ta’sirlashishlari

Ligand	Vodorod bo‘glanishda ishtirok etgan faol aminokislotalar	Bog‘lanishda ishtirok etmagan faol aminokislotalar
□-amirin	HIS4	HIS5, PHE1, GLN4, VAL3, TYR26, GLU4, UZ91029, PRO28
α-amirin		GLN4, VAL3, GLU4, GLY8, GLY1, TYR26, PRO28, HIS5, PHE1

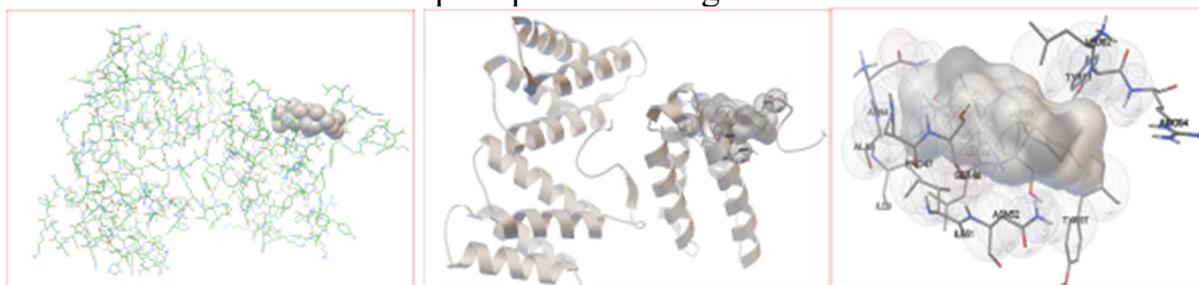
Bog‘lanish energiyasi ($\Delta G_{\text{binding}}$) - ligand va retseptor o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir kuchini aniqlash uchun ishlatiladigan molekulyar dokingning asosiy parametridir.



6-rasm. α -amirin- oqsil kompleksida α -amirinining aminokislota qoldiqlari bilan bog‘lanishi.



7-rasm. α -amirin- oqsil kompleksida α -amirinining oqsil aminokislotalari qoldiqlari bilan bog‘lanishi.



8-rasm. β-amirin- oqsil kompleksida β-amirinining oqsil aminokislotalari qoldiqlari bilan bog‘lanishi.

Molekulyar doking usulidan foydalangan holda olib borilgan tadqiqotlar orqali β -amirinning insulin promotorligi hamda antibakterial faolligi α -amiringa nisbatan yuqoriroq ekanligi nazariy jihatdan o'rganildi.

Nazariy hisoblashlar natijalari asosida *Euphorbia milii* o'simligining biologik faolligi hamda toksikologik xususiyati *in vitro* usullarida tekshirildi.

9-jadval

Euphorbia milii o'simligi ekstraktining sichqonlar oshqozoniga kiritilganda uning o'tkir zaharlash ko'rsatkichlari

Guruhlar	Hayvon turi, jinsi	Doza mg/kg, ml	Guruhdagi hayvon/o'lgan hayvon soni	O'rtacha hayvon massasi (1 kun)	O'rtacha hayvon massasi (14 kun)	LD ₅₀ ishonch oralig'i bilan	LD ₈₄
<i>E.Milii</i> o'simlik ekstrakti	Erkak sichqon	1000	6/0	21	25	>5000 mg/kg	
		2000	6/0	20	25		
		3000	6/0	21	24		
		4000	6/0	20	22		
		5000	6/0	21	23		
Nazorat		0,5	6/0	20	24		

Euphorbia milii ekstraktining o'tkir zaharlash xususiyatini o'rganish natijalari shuni ko'rsatdiki bir marotaba oshqozonga kiritilganda o'rtacha o'lim dozasi (LD₅₀) >5000 mg/kg dan yuqori ekanligi va VI gurux zaharsiz birikmalar sinfiga mansub ekanligi aniqlandi.

Euphorbia milii ekstraktlarining antioksidantlik xususiyatlari *in vitro* usulida, ajratib olingan Olingan antioksidantlik natijalari asosida *Euphorbia milii* poyasi va barg aralashmasining 70% etanoldagi fraksiyasi yuqori antioksidantlik xususiyatiga ega ekanligi aniqlandi.

10-jadval

Euphorbia milii turli xil fraksiyalarining antioksidant faolligi natijalari

O'simlik namunalari		DPPH erkin radikallarni tozalash faolligi (%)			
		50 μ g/mL	100 μ g/mL	150 μ g/mL	EC ₅₀ qiyma (μ g/mL)
<i>E.Milii</i>	Atseton fraksiyasi	19.72 \pm 0.37 ^c	36.78 \pm 1.48 ^b	56.82 \pm 0.24 ^a	134.9

	Xloroform fraksiyasi	25.65±1.34 ^c	39.47±0.27 ^b	61.42±0.41 ^a	116.7
	Etanol fraksiyasi	32.46±1.36 ^c	46.32±1.21 ^b	68.23±0.18 ^a	111.3
	Askorbin kislotasi (vitamin C)	57.82±1.00 ^c	72.46±1.78 ^b	97.83±0.02 ^a	24.53

Euphorbia milii ekstrakti turli xil fraksiyalarining antibakterial ta'siri *in vitro* usulida 4 xil test mikroorganizmlar yordamida tekshirildi. Antibakterial faollikni aniqlash uchun *Euphorbia milii* fraksiyalarining natijalari nazorat moddalari hamda erituvchilar natijalari bilan taqqoslandi.

11-jadval

Euphorbia milii o'simligidan olingan ekstrakt fraksiyalarining antibakterial faolligi

Test mikroorganizmlar	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>Proteus. mirabilis</i>	<i>Pseudomonas. aeruginosa</i>
Maxsus efir	12±1.6	24±1.3	18±1.2	8±1.0
Lutalin moddasi	14±1.0	16±1.4	19±1.1	4±0.2
<i>E.Milii</i> benzin	14±1.3	18±1.2	18±1.3	6±0.1
<i>E.Milii</i> butanol	18±1.2	8±1.4	11±1.0	6±0.2
Ferula 3	12±1.0	16±1.3	22±1.2	4±1.0
<i>E.Milii</i> atseton	14±1.4	12±0.3	22±1.2	4±1.0
Butanol	8±1.2	nr	nr	4±1.02
Xloroform	6±1.2	nr	nr	5±0.2
Benzin	4±0.2	4±1.2	nr	4±1.1
EtOH	10±0.1	nr	nr	4±1.0
T. off.	nr	6±1.4	nr	8±1.3
70% etanol	nr	5±1.3	nr	nr
<i>E.Milii</i> etanol 70%	18±1.2	16±1.3	24±0.1	6±0.2
<i>E.Milii</i> etanol 96%	24±1.3	18±1.3	24±1.3	12±1.2
<i>E.Milii</i> xloroform	18±1.6	16±1.4	26±1.3	6±1.0
Ceftriaxone	30±1.2	30±1.2	30±1.2	30±1.2
DMSO	12±1.4	12±1.3	12±1.6	8±1.1

Euphorbia milii ekstrakti turli xil fraksiyalarining zamburug`larga qarshi ta`siri ham in vitro usulida *Fusarium oxysporum* shtamm zamburug`ida tekshirib ko`rildi.

12-jadval

Euphorbia milii o`simligi ekstrakti turli xil fraksiyalarining zamburug`larga qarshi ta`siri

№		Konsentratsiyasi % da	Ingbirlash hududi <i>Fusarium oxysporum</i>		Xatolik ehtimoli (±)
			mm da	% da	
1.	Tebucanazol	1	15	100	0.9
2.	70% Etanol	1	3	20	1.2
3.	Butanol	1	2.2	16.6	07
4.	Xloroform	1	8	53.3	1.4
5.	Benzin	1	2.4	16	1.5
6.	Etil atsetat	1	4.1	27.3	06

Olingan natijalarga ko`ra, tajribada sinovdan o`tgan barcha moddalar o`simlik patogen zamburug`larini o`sishini to`xtatishda samarali ekanligi aniqlandi. Xloroform fraksiyasi 53.3% holatda 8 mm diapazonda eng yuqori antifungal faollikni ko`rsatdi.

Dissertatsiyaning «**Tajriba qismi**» deb nomlangan to`rtinchi bobida *Euphorbia milii* o`simligining turli hududlardan olib kelingan namunalari kimyoviy tarkibi hamda biologik faolliklarini o`rganish borasida olib borilgan tadqiqot ishlari, usullari hamda sharoitlari haqida so`z yuritilgan.

XULOSALAR

1. *Euphorbia milii* o‘simligining Farg‘ona, Toshkent hamda Xorazm viloyatida o‘sovchi turlarining poyasi va bargi tarkibida fitol, squalin, tokoferol, taraxerol, karotinoid, α -amirin, β -amirin, tunbergol, fenantren, saxaroza, fruktoza, lupeol, naftalin va β -sitosterol moddalari mavjudligi aniqlandi.

2. *Euphorbia milii* o‘simligining Farg‘ona, Toshkent hamda Xorazm namunalari tarkibida 8 xil makro-, 30 xil mikroelementlar, 6 xil og‘ir metallar, apigenin, giperozid va gipoleotinin kabi flavanoidlar, B₂, PP, B₉, B₁₂, C suvda eruvchan vitaminlar mavjudligi, oqsillar va suvda eruvchan polisaxaridlarning umumiy miqdori hamda ularning namunalar tarkibida miqdor jihatidan farq qilishi aniqlandi.

3. PASS ONLINE, MOLECULAR DOCKING va SWISSADME dasturlari yordamida α -amirin va β -amirin moddalarining gepatoprotektor, antibakterial, diabetga, yallig‘lanishga va gripp virusiga qarshi faolliklar namoyon qilish nazariy jihatdan tavsiya qilindi.

4. Farmako-tokskologik tadqiqotlar asosida *Euphorbia milii* poya va barg ekstraktlarining antioksidant, antibakterial va zamburug‘larga qarshi faolliklarga ega ekanligi hamda VI-guruh zararsiz birikmalar sinfiga kirishi isbotlandi.

5. *Euphorbia milii* o‘simligi tarkibida aniqlangan flavonoidlardan Xorazm viloyatida o‘sovchi dorivor o‘simliklar tarkibidagi flavanoidlarni sifat va miqdor jihatdan aniqlashda (O‘zbekiston Respublikasi fanlar akademiyasining 2023-yil 21-fevraldagi №-PZ-2017092435 sonli ma’lumotnomasi) standart sifatida foydalanildi.

6. Respublikada keng tarqalgan mahalliy xomashyo hisoblanadigan *Euphorbia milii* o‘simligidan β -amirin moddasini ajratib olishning yangi usuli (natijalar asosida «Texnikaviy shart» Ts 200845944-111:2023-sonli tashkilot standarti olingan) taklif qilindi.

7. *Euphorbia milii* o‘simligi spirtli ekstraktining antiabkterial faollikka ega ekanligi ko‘rsatilib (O‘zbekiston Respublikasi o‘simliklar karantini va himoyasi agentligining 2023-yil 20-fevraldagi №23-15/01-146 ma’lumotnomasi) amaliyotda qo‘llashga tavsiya etildi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
PhD.03/30.12.2019.K.05.01 ПРИ ФЕРГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

НУРАДДИНОВА МОХИРА БАХОДИРОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ РАСТЕНИЯ *EUPHORBIA MILII***

02.00.10 – Биоорганическая химия

Автореферат диссертации доктора философии (PhD) по ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ

Фергана–2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2022.3.PhD/K541.

Докторская работа выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации доктора философии (PhD) на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета при Ферганского государственного университета (www.fdu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Хаитбаев Алишер Хамидович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты

Шомуратов Шавкатжон Абдуганиевич
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

Нишонов Миркозим Фозилович
доктор технических наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится “___” _____ 2023 г. в ___ часов на заседании Научного совета № PhD.03/30.12.2019.K.05.01 при Ферганском государственном университете (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19-дом. Тел.: (+99873) 244-44-02; факс: (+99873) 244-44-93).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ферганского государственного университета (регистрационный номер № ____). (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19-дом. Тел.: (+99873) 244-44-02; факс: (+99873) 244-44-93; e-mail: [fardu info@umail.uz](mailto:farduinfo@umail.uz))

Автореферат диссертации разослан “___” _____ 2023 года.
(Протокол рассылки № _____ от “___” _____ 2023 года).

В.У. Хужаев

Председатель Научного совета по
присуждению учёной степени, д.х.н.,
профессор

Ш.Ш. Тургунбаев

Учёный секретарь Научного
совета по присуждению учёной
степени, PhD

Ш.В. Абдуллаев

Председатель Научного семинара
при научном совете по присуждению
учёной степени, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одной из актуальных проблем в мире является извлечение биологически активных веществ из растительного сырья, изучение химической структуры и биологической активности выделенных соединений, разработка эффективных методов получения лекарственных препаратов, обладающих свойствами лечения различных заболеваний на основе новых веществ. На сегодняшний день большинство препаратов, используемых в медицинской практике, получают из природных источников. Лекарственные средства природных происхождений совершенно отличаются от синтетических препаратов своей эффективностью извлечения, легким усвоением организмом, низкими побочными эффектами, биосовместимостью и специфическими действиями. В связи с высокой потребностью фармацевтической промышленности в химических соединениях, обладающих антиоксидантным, антибактериальным, противогрибковым и противоопухолевым действием, выявление видов растений, богатых биологически активными веществами, извлечение из них биологически активных веществ и рекомендация их для фармацевтической промышленности имеет большое значение в области химии.

В мире проводится ряд научно-исследовательских работ по извлечению из растений семейства *Euphorbiaceae* рода *Euphorbia* соединений с различной биологической активностью, проведению их качественного и количественного анализа, разработке методов идентификации. Благодаря антиоксидантным, антибактериальным, гепатопротекторным и противоопухолевым свойствам препаратов «Silymarin», «Euphorbia herb», «Euphorbia cream», особое внимание уделяется изучению химического состава этих видов, определению их биологической активности и разработке научной базы для создания новых лекарственных средств на основании полученных результатов.

В нашей стране проводятся научные исследования и достигаются определенные результаты по развитию фармацевтической отрасли, сельского хозяйства, области химии, окружающей среды в результате создания эффективных лекарственных препаратов на основе натурального растительного сырья для новых конкурентоспособных на мировом рынке химических веществ, разработки нового экономически эффективного метода синтеза веществ. Рекомендации по этому поводу определены в стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы¹. Как указано в этой стратегии важное значение имеет получение высокоэффективных препаратов из природных источников, обеспечение населения дешевыми и качественными препаратами, разработка перспективных препаратов и биологически активных добавок из местных растений, создание технологии извлечения биологически активных веществ.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит для выполнения задач, поставленных в УП–55 Республики Узбекистан от 21

января 2022 года « О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2022-2026 годах », в ПП-3137 от 17 января 2017 года «О дополнительных мерах по совершенствованию системы обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», а также в других нормативно-правовых документах, связанные с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данная диссертация выполнена в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Уровень изученности проблемы. Во многих развитых странах мира интенсивно проводятся исследования по изучению состава растений семейства *Euphorbiaceae*, выделению биологически активных веществ и внедрению их в области фармацевтики и медицины. В частности, зарубежные ученые - С.Н.Persoon, Т.Yoshida, Т.Okuda, К.Zheng, F.Luo, Y.Sadeghi-Aliabadi, S.Singla, A.Kamla, S.M.Amer, Hye Sook Yum-Choi, Talha Ali Chohan, Saleem Hamid, Salvador Pancorbo, R.Haleshappa, D.Marie Cris, Charles Des Moulins, M.Chambers, Sadeghi Aliabadi, N.Haworth и др. изучали биологически активные вещества, их фармакологические свойства и биологическую активность представителей семейства *Euphorbiaceae*, произрастающих в разных регионах.

Академик И.Р.Аскарлов, профессор А.Х.Хайтбаев, профессор А.А.Ибрагимов и профессор В.У.Хожаев, провели ряд научных исследований в направлениях извлечения биологически активных веществ из лекарственных растений, широко распространенных в нашей республике, и внедрения их в фармацевтической промышленности и медицине. Кроме того, состав и биологическое значение растений семейства *Euphorbiaceae* были изучены в рамках научно-исследовательских работ, таких как экстракция полифенолов из состава представителей семейства *Euphorbiaceae* и создание противовирусных (гриппа, ВИЧ-1) препаратов на их основании, написанных академиком С.И.Салиховым, профессором С.М.Мавляновым, докторами химических наук Н.Г.Абдуллажоновой и Р.Н.Рахимовым; выделение фенольных и азотсодержащих соединений д.х.н. М.М.Таджибаевым; определение влияния на параметры митохондрий полифенолов, выделенных из растений семейства *Euphorbia* Ю.Г. Гаиповой. Несмотря на то, что химический состав и биологическая активность многих видов, принадлежащих к семейству *Euphorbiaceae*, были изучены, до сегодняшнего дня количество биологически активных веществ в растении *Euphorbia milii*, особенно их зависимость от климатических условий, антиоксидантное, антибактериальное и противогрибковое действие не были достаточно изучены.

Поэтому считается целесообразным изучать и сопоставлять химические вещества, содержащихся в растениях *Euphorbia milii*, произрастающих в разных регионах Узбекистана, качественно и количественно в зависимости от условий произрастания растений, определить биологическую активность его

экстрактов и на основании полученных результатов предложить их в качестве природного сырья для производства лекарственных средств.

Связь темы диссертационного исследования с научно-исследовательскими работами высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментального исследования по теме «Выделение биологически активных веществ из природных соединений» плана научных исследований Национального университета Узбекистана.

Цель исследования заключается в определении химического состава и биологической активности экстрактов растения *Euphorbia milii*, произрастающего в Ферганской, Ташкентской и Хорезмской областях.

Задачи исследования:

Качественное и количественное сравнительное изучение содержания образцов растений *Euphorbia milii*, произрастающего в разных регионах по методу GX-MS;

Сравнительно изучить содержания флавоноидов и водорастворимых витаминов, общее количество белков и водорастворимых полисахаридов соответствующими методами в экстрактах растений *Euphorbia milii*;

Качественное и количественное сравнительное исследование микро- и макроэлементов, содержащихся в экстрактах *Euphorbia milii*, с использованием метода ISP-MS;

Разработка нового метода выделения субстанции β -амирина из экстракта растения *Euphorbia milii*, а также определение их антиоксидантных свойств;

Проведение квантово-химические расчеты с целью изучения пространственной структуры вещества амирин с теоретической точки зрения эмпирическим методом программы ChemOffice (MM2), полуэмпирическими методами программы Hyperchem (PM3, RM1, AM1) и в программном пакете Gaussian 09W с помощью базисной модели (6-311g (d, p)) на основе метода (Ground state, DFT, Unrestricted, B3LYP);

Исследовать фармакотоксикологические свойства и биологическую активность растительных экстрактов растения *Euphorbia milii* и выявить области их применения.

В качестве **объекта исследования** были выбраны вегетативные органы растения *Euphorbia milii*, произрастающих в различных климатических условиях нашей республики, т.е. собранных из Хорезмской, Ферганской и Ташкентской областей.

Предметом исследования является количества полисахаридов, общих белков, макро-микроэлементов, водорастворимых витаминов, флавоноидов в составе растений *Euphorbia milii* и субстанция β -амирина, выделенных из стебля растения.

Методы исследования. Для получения результатов исследования применялись фильтрация, перегонка, очистка, высушивание, экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография ЖХ-МС, ИСП-МС, метод Кельдаля, квантово-химические

расчеты (ChemOffice (MM2), Hyperchem (PM3, RM1, AM1), пакет программы Gaussian 09W базисной модели (6-311g (d, p)) метода (Ground state, DFT, Unrestricted, B3LYP), для определения биологической активности также использовали фармакологические и токсикологические методы.

Научная новизна исследования состоит из:

Установлено наличие 8 различных макро- и 30 различных микроэлементов, флаваноидов, таких как апигенин, гиперозид и гиполеотинин, водорастворимых витаминов B₂, PP, B₉, B₁₂, 6-7 % общих полисахаридов в составе растения *Euphorbia milii*, произрастающих в Ферганской, Ташкентской и Хорезмской областях, а также установлено, что качественный и количественный состав изученных веществ различаются по регионам (Фергана, Ташкент и Хорезм);

В результате теоретического определения и сравнения инсулинстимулирующей, гепатопротекторной, антибактериальной, противовоспалительной и противовирусной биологической активности α и β -амирина с помощью компьютерных программ доказана высокая активность β -амирина;

На основе разделения растительных экстрактов растения *Euphorbia milii* на компоненты и их идентификации с помощью метода GX-MS установлено, что в составе стебля и листьев растений, произрастающих в Ферганской, Ташкентской и Хорезмской областях присутствуют фитол, сквалин, токоферол, тараксерол, каротиноид, α -амирин, β -амирин, тунбергол, фенантрен, лупеол, нафталин и β -цитостерол;

Разработан новый экономично-эффективный метод извлечения β -амирина из состава растения *Euphorbia milii*;

Путем определения токсикологического действия хлороформового экстракта растения *Euphorbia milii*, экспериментально доказано его принадлежность к VI группе, т.е. классу нетоксичных соединений;

Установлено, что этаноловый экстракт и β -амирин растения *Euphorbia milii* обладают антиоксидантными свойствами, этаноловый экстракт - антибактериальным действием, а хлороформный экстракт - противогрибковым.

Практические результаты исследования состоит из:

Разработан поэтапный метод извлечения (промывка, сушка, экстракция, нейтрализация, фильтрация, переосаждение) субстанции амирина из растения *Euphorbia milii*, которое является распространенным местным сырьем в республике;

На основе количественного анализа флавоноидов, содержащихся в растении *Euphorbia milii*, разработан метод стандартизации флавоноидов при получении новых лекарственных препаратов;

Доказано, что спиртовой экстракт, полученный из смеси стеблей и листьев растения *Euphorbia milii*, позволил снизить уровень поражения стеблевым бактериозом капусты и бактериальным раком помидоров на 30-40% и повысить урожайность на 8-10%.

Достоверность результатов исследования при анализе биологически активных веществ обосновывается и подтверждается использованием современных методов исследования, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС), квантово-химических расчетов (ChemOffice (MM2), Hyperchem (PM3, RM1, AM1), программного пакета Gaussian 09W (Ground state, DFT, Undestricted, B3LYP) на основе базисной модели (6-311g (d, p), PASS онлайн) и биологических методов исследования, обсуждением результатов исследования на национальных и международных научных конференциях, публикацией результатов экспериментов в местных и международных научных журналах, признанных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость результатов исследований заключается в том, что впервые из растения *Euphorbia milii* извлечено вещество «β-амирин» по новой технологии и было выявлено его антиоксидантные свойства, на основании определения которого научно доказано зависимость содержания растительных веществ от климата на основании того, что количество макроэлементов, водорастворимых витаминов были разными в составах образцов.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что спиртовой экстракт, полученный из растения *Euphorbia milii* может быть использован как вещество с антибактериальным действием, а выделенное вещество β-амирин служит антиоксидантом, гепатопротектором и ингибитором роста опухолевых клеток.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов изучения химического состава и биологической активности растения *Euphorbia milii*:

Организационный стандарт на β-амирин, полученный из растения *Euphorbia milii*, был утвержден Службой санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здравоохранения Республики Узбекистан (Организационный стандарт № Ts200845944-111:2023). В результате, вещество β-амирин удалось получить в короткие сроки и экономически эффективным способом.

Методы извлечения флавоноидов, аминокислот, масел и других биологически активных веществ из состава видов растений *Euphorbia milii* и методы спектроскопического анализа выделенных флавоноидов были использованы в научном проекте № ПЗ-2017092435 «Выращивание лекарственных растений в условиях Хорезмской области и разработка биологически активных добавок на их основе» для качественной и количественной идентификации флавоноидов в лекарственных растениях (справка № 4/1255-350 АН РУз от 21 февраля 2023 года). В результате процесса разработки новых препаратов на основе лекарственных растений

появилась возможность использовать УФ-спектроскопию для их стандартизации на основе флавоноидов.

Спиртовой экстракт, полученный из растения *Euphorbia milii*, был внедрен в фермерское хозяйство «Машрип ота», Элликкалинского района, Республики Каракалпакстан (Справка № 23-15/01-146 Агентства Республики Узбекистан по карантину и защите растений от 20 февраля 2023 года). В результате удалось снизить уровень повреждения капусты и помидоров на 30-40% и повысить урожайность на 8-10%.

Апробация результатов исследований. Результаты исследования обсуждались на 5 международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 7 журнальных статей, в том числе 5 - в республиканских и 2- в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех основных глав, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Объём диссертационной работы составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, определены цели и задачи, отражены объект и предмет исследования, представлена соответствие работы с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная инновационность и изложены практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, приведены теоретические результаты и раскрывается их научная и практическая значимость, представлены основы внедрения результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации озаглавленной «**Семейство растений *Euphorbiaceae* – как источник биологически активных веществ (анализ литературы)**» посвящен анализу литературы, в которой обсуждается распространение представителей семейства *Euphorbiaceae* на земле и на территории Узбекистана, их значение, особенно лечебные свойства видов, принадлежащих к роду *Euphorbia*. Проанализированы химический состав растения *Euphorbia milii*, способы идентификации и выделения биологически активных веществ, химическое строение и фармакологические эффекты биологически активных веществ в растении, биологическая активность

растительных экстрактов, литературные данные по выделению и идентификации субстанции амирина.

Вторая глава диссертации под названием «Анализ химического состава растения *Euphorbia milii*» основана на процессе экстракции ферганских, ташкентских и хорезмских образцов растения *Euphorbia milii*, результатах качественных реакций и газовой хроматографии массы. метод спектрометрии веществ, содержащихся в растительных пробах, анализ водорастворимых витаминов и флавоноидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, анализ макро- и микроэлементов и тяжелых металлов методом ICP-MS, сравнительные результаты белков и водорастворимых полисахаридов. , экстракция и идентификация вещества β-амирина представлены сведения о теоретических и практических результатах.

При определении биологической активности и фармакологических свойств растений важно знать вид и количество химических веществ в растении. На основании обзора литературы установлено, что растение *Euphorbia milii* богато флавоноидами, кумаринами и особенно терпеноидами, а также другими биологически активными соединениями. По этой причине целью было качественно и количественно изучить терпеноиды и другие летучие вещества, содержащиеся в растении *Euphorbia milii*, с использованием метода GX-MS.

Для определения веществ, содержащихся в *Euphorbia milii*, методом газовой хромато-масс-спектрометрии были отобраны и экстрагированы в различных растворителях 3 разных образца: ферганского, ташкентского и хорезмского растений *Euphorbia milii*. Листья и стебли растений, собранных из каждого региона, извлекали для анализа отдельно. По результатам проведено сравнение веществ, обнаруженных в стеблях и листьях образцов растений, по регионам. изучено влияние климата на состав растений.

Таблица № 1

Результаты ГХ-МС веществ, содержащихся в растении *Euphorbia milii*

№	Название вещества	Химическая формула	Фергана		Ташкент		Хорезм	
			Лист	стебель	лист	стебель	лист	стебель
1	Фитол	C ₂₀ H ₄₀ O	91,5	-	88,0	91.5	-	-
2	Сквалин	C ₃₀ H ₅₀ O	79,7	-	-	-	81.3	-
3	Токоферол	C ₂₉ H ₅₀ O ₂	71,0	-	71,0	-	-	-
4	Тунбергол	C ₂₀ H ₃₄ O	-	91,2	-	-	-	-
5	Фенантрен	C ₂₀ H ₃₂	-	68,6	-	94.2	-	83.3
6	Нафталин	C ₂₀ H ₃₂	-	15,9	-	60.1	-	-
7	Каротиноид	C ₄₀ H ₆₆	-	-	93,6	-	-	-
8	β-амирин	C ₃₀ H ₅₀ O	97,9	-	2,79	-	89.0	2.79
9	α -амирин	C ₃₀ H ₅₀ O	-	-	94,0	-	94.0	-
10	Лулеол	C ₃₀ H ₅₀ O	-	-	-	94.0	-	-

11	Тараксерол	C ₃₀ H ₅₀ O	-	-	-	0.93	-	-
12	β-цитостерол	C ₂₉ H ₅₀ O	-	-	-	-	90.9	-

По результатам ГХ-МС установлено наличие в составе растения *Euphorbia milii* основных веществ, таких как α и β-амирин, фенантрен, фитол, токоферол, сквалин, нафталин, каратиноид, лупеол и β-ситостерин, их уровень изучены различия в точности и качестве в регионах.

Биохимические процессы в живых организмах невозможно представить без ферментов. Витамины, полученные из растений, важны, поскольку они действуют как коферменты в ферментативных процессах. По этой причине был проведен качественный и количественный анализ водорастворимых витаминов в стебле и листьях *Euphorbia milii* и сравнены результаты проб.

Таблица № 2

Количество витаминов в листьях и стеблях растения *Euphorbia milii* (мг\100)

№	Наименование образца	Количество мг\100						
		B ₁	B ₆	B ₉	PP	C	B ₂	B ₁₂
1	Лист ферганского <i>E.Milii</i>	-	-	0,001	1,91	0,12	-	0,02
2	Стебель ферганского <i>E.Milii</i>	-	-	0,005	-	-	0,63	1,69
3	Лист хорезмского <i>E.Milii</i>	-	-	0,014	-	0,39	3,94	0,41
4	Стебель хорезмского <i>E.Milii</i>	-	-	0,023	-	-	1,91	0,64
5	Лист ташкентского <i>E.Milii</i>	-	-	-	-	-	1,57	0,56
6	Стебель ташкентского <i>E.Milii</i>			0,002	-	-	0,22	0,02

Витамины B₁ (тиамин) и B₆ (пиридоксин) из витаминов группы B в стебле и листе растения *Euphorbia milii* не обнаружены. Было обнаружено, что количество витамина B₁₂ (цианокобаламин) в стебле образца, привезенного из Ферганской области, количество витамина B₁₂ (цианокобаламин) в образце листа из Хорезмской области и количество витамина B₉ (фолиевой кислоты) в образце стебля из Хорезмской области является самым высоким.

Определено и сопоставлено общее количество водорастворимых полисахаридов в стеблях и листьях образцов растений *Euphorbia milii*.

Таблица № 3

Общее количество водорастворимых полисахаридов, содержащихся в растении *Euphorbia milii*

№	Название образца	Содержание полисахаридов %(мг\100)
1	Стебель хорезмского <i>Euphorbia milii</i>	4,59
2	Лист хорезмского <i>Euphorbia milii</i>	5.12
3	Стебель ташкентского <i>Euphorbia milii</i>	3.18

4	Лист ташкентского <i>Euphorbia milii</i>	6.27
5	Стебель ферганского <i>Euphorbia milii</i>	2,88
6	Лист ферганского <i>Euphorbia milii</i>	3,91

На основании полученных результатов установлено, что общее количество водорастворимых полисахаридов в стебле и листе образцов различно.

Методом YUSSX в корне, стебле и листе *Euphorbia milii* определены 3 типа флавоноидов: апигенин, гиперазид и гиполеотинин, изучено их количество в образцах и частях растений.

Таблица № 4

Количество флавоноидов в растении *Euphorbia milii* (мг/100)

№	Название флавоноида	Фергана			Ташкент			Хорезм		
		Корень	Стебель	Лист	Корень	Стебель	Лист	Корень	Стебель	Лист
1	Робин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Рутин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Апигенин	1.22	1.22	1.93	2.41	2.47	3.02	2.74	1.21	3.14
4	Гиперазид	0.78	0.78	0.36	0.04	0.07	0.35	0.11	0.41	0.91
5	Галловая кислота	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Гиполеотинин	0.21	0.21	-	0.12	0.59	0.11	0.18	0.75	0.03
7	Кверцетин	-	-	-	-	-	-	-	-	-

В корне, стебле и листе растения *Euphorbia milii* обнаружено в основном 3 вида флавоноидов: апигенин, гиперазид и гиполеотинин, и было установлено, что их количество различно в составе образцах и частях растений.

В связи с тем, что биогенные элементы имеют большое значение в жизнедеятельности живых организмов, было проведено качественное и количественное изучение макро- и микроэлементов в растении *Euphorbia milii* и сопоставление результатов.

Таблица № 5

Содержание макроэлементов в растении *Euphorbia milii* (мг\100)

Элемент	Ташкент			Хорезм			Фергана		
	Корень	Стебель	Лист	Корень	Стебель	Лист	Корень	Стебель	Лист
Na	1583.09	209.98	248.55	22740.23	1034.87	1121.57	4422.35	2340.63	251.25
Mg	1898.45	1657.37	3252.80	4767.54	795.47	795.47	2270.67	8434.85	11132.16
Al	661.12	9.77	22.52	464.22	8.49	8.49	141.57	123.034	43.859
Si	2613.16	706.63	2017.42	2964.88	734.75	1924.47	395.52	2227.47	2710.63
P	3355.26	2394.21	11847.29	18073.01	5356.63	14937.83	3648.55	31832.78	12220.22

K	10806.01	7856.01	18575.19	38186.20	5552.52	42367.09	10673.75	58493.10	26178.58
Ca	1507.02	1454.26	3032.46	2928.69	1080.17	3785.26	9602.22	4001.65	41715.06
S	2613.16	706.63	2840.98	2964.88	734.75	3280.90	395.52	2227.47	3668.19

В составе растения *Euphorbia milii* было определено 8 видов макро- и 30 видов микроэлементов, отмечено, что в основном количество макроэлементов Na, Mg, P, K, Ca и микроэлементов Mo, Ti, Sr, Cu, Nb, Fe были относительно высокими. Количество элементов различалось в районах произрастания растения и в частях растения, причем было отмечено, что количество элементов в корне, стебле и листе ферганского образца было выше, чем в других образцах.

На основании анализа результатов ГХ-МС было изучено наличие биологически активного вещества - субстанции амирина в образцах растений *Euphorbia milii*, привезенных из всех регионов. В связи с тем, что общее количество β -амирина в растении выше, чем общее количество α -амирина, из состава растительного образца *Euphorbia milii* Ферганской области была выделена субстанция β -амирин.

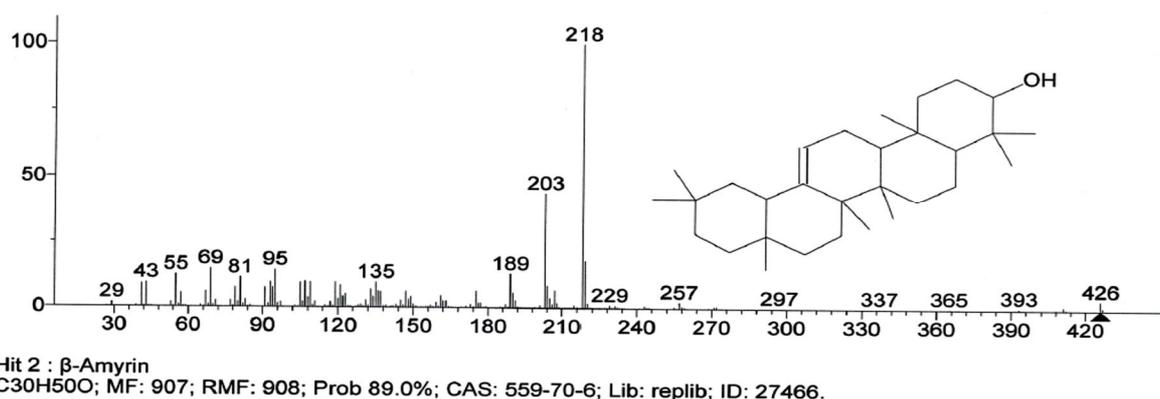


Рисунок 1. Масс-спектры β -амирина выделенные из растения *Euphorbia milii*

Масс-спектры полученного β -амирина сравнивали с масс-спектрами β -амирина, приведенными в литературе, а для подтверждения вещества также был получен ИК -спектры.

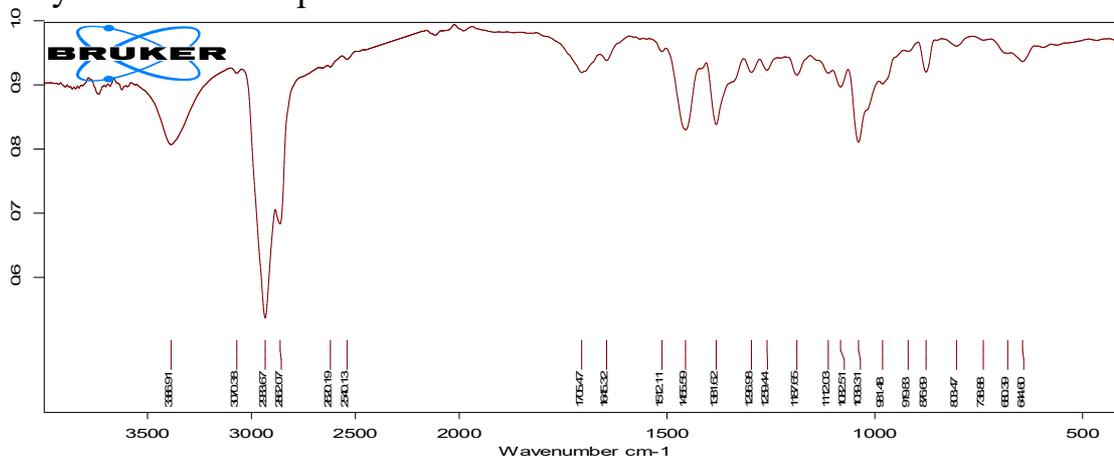


Рисунок 2. ИК -спектры β -амирина, полученного из *Euphorbia milii*

В третьей главе диссертации озаглавленной «Анализ теоретических и практических результатов биологической активности растений *Euphorbia milii*» приведены теоретические результаты квантово-химических расчетов растительных экстрактов и амириновых субстратов, а также анализ токсикологических свойств, антибактериальных, антиоксидантных и противогрибковых свойств экстрактов, полученных из стебля и листьев растения *Euphorbia milii*. Предварительные результаты квантово-химических расчетов выполнены на основе Gaussian 09 (Ground state, DFT, Unrestricted, B3LYP) в базисной модели 6-311G. в качестве вспомогательных программных пакетов использовались Avagadro 1.2.0, GaussView 6.0.16 и HyperChem.

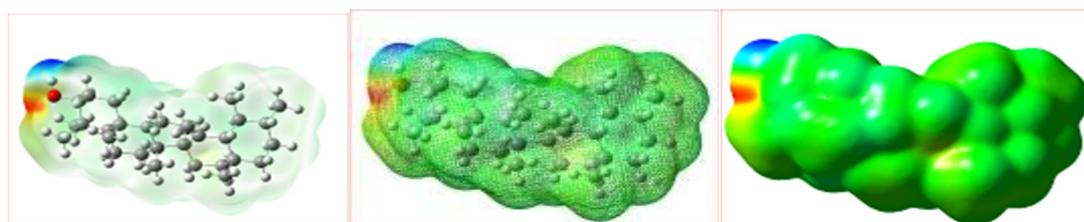


Рисунок 3. Результаты ESP α -амирина

Эти результаты показали, что оба соединения могут проявлять сходное поведение в химических реакциях и взаимодействиях с другими молекулами.

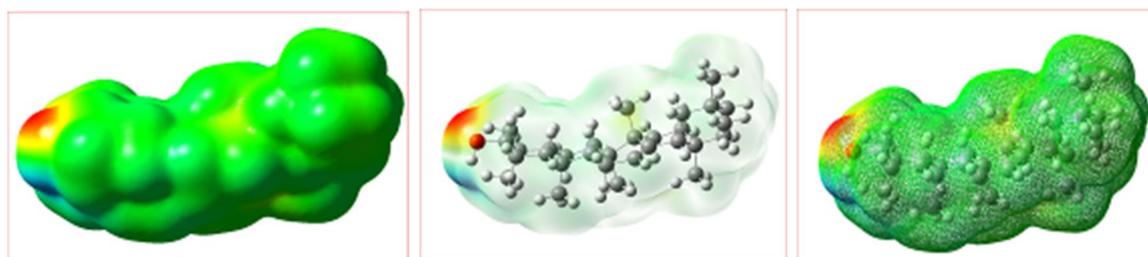


Рисунок 4. Результаты ESP для β -амирина

Также по программе PASS ONLINE теоретически была изучена биологическая активность α и β -амиринов. При анализе полученных результатов было обнаружено, что α и β -амирины обладают биологической активностью против различных заболеваний, и было проведено их сравнительный анализ.

Таблица № 6

Результаты α -амирина в онлайн-программе PASS

Па	Пи	Болезнь
0,934	0,002	Промотор инсулина
0,872	0,002	Гепатопротектор
0,820	0,003	Антибактериальный
0,812	0,004	Противовоспалительное
0,793	0,003	Противовирусное (грипп)

Результаты β -амирина в онлайн-программе PASS

Па	Пи	Болезнь
0,977	0,001	Промотор инсулина
0,926	0,002	Гепатопротектор
0,903	0,002	Антибактериальный
0,868	0,002	Противовирусное (грипп)
0,843	0,005	Противовоспалительное

В частности, установлено, что α -амирин и β -амирин соответственно обладают высокими антибактериальными, противовоспалительными, противовоспалительными, противовирусными и гепатопротекторными свойствами.

По результатам PASS ONLINE с помощью программы MOLECULAR DOCKING изучено взаимодействие α -амирина и β -амирина с инсулином и бактериальными родственными белками.

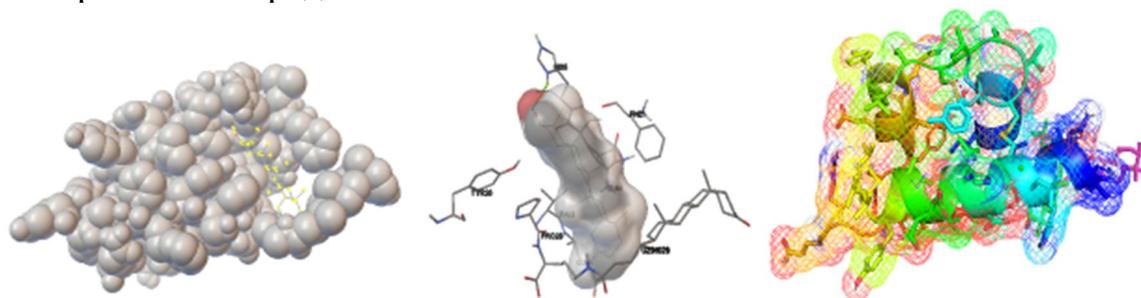


Рисунок 5. Связывание β -амирина в β -амирин – белковом комплексе с аминокислотными остатками

Взаимодействие молекул лигандов с аминокислотными остатками белка (по Н-связи, VdV и др.) в комплексах, полученных в результате исследований молекулярного докинга

Лиганд	Активные аминокислоты, участвующие в образовании водородных связей	Активные аминокислоты, не участвующие в связывании
β -амирин	HIS4	HIS5, PHE1, GLN4, VAL3, TYR26, GLU4, UZ91029, PRO28
α -амирин		GLN4, VAL3, GLU4, GLY8, GLY1, TYR26, PRO28, HIS5, PHE1

Энергия связывания ($\Delta G_{\text{binding}}$) — основной параметр молекулярного докинга, используемый для определения силы взаимодействия между лигандом и рецептором.

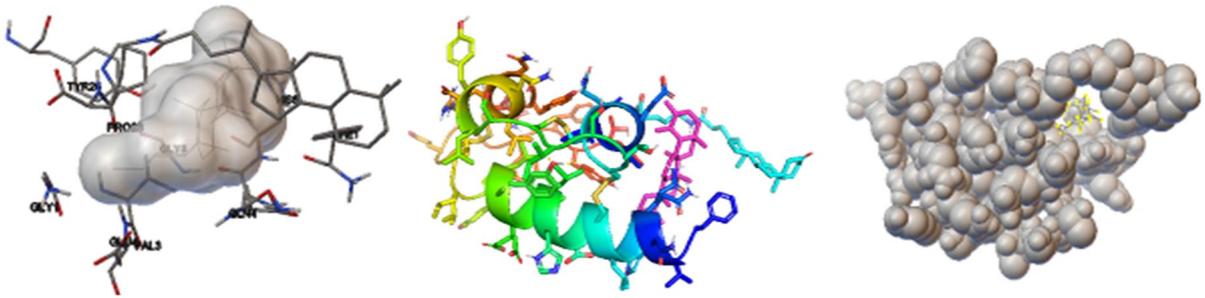


Рисунок 6. α -амирин-аминокислота α -амирина в белковом комплексе связь с останками.

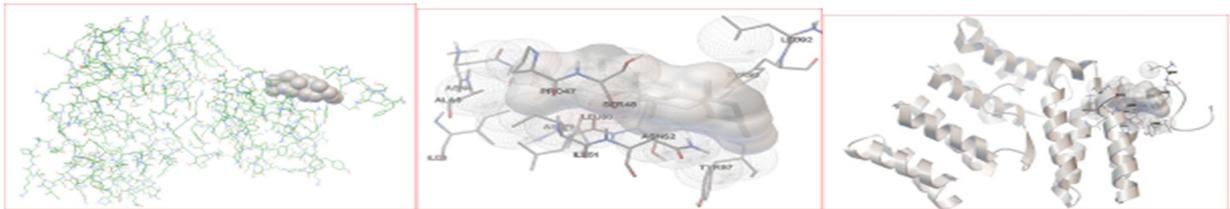


Рисунок 7. Связывание α -амирина в α -амирин – белковом комплексе с аминокислотными остатками.



Рисунок 8. Связывание β -амирина в β -амирин – белковом комплексе с аминокислотными остатками.

Посредством исследований молекулярного докинга теоретически было доказано, что инсулиновая промоторность и антибактериальная активность β -амирина выше, чем у α -амирина.

По результатам теоретических расчетов биологическую активность и токсикологические свойства растения *Euphorbia milii* исследовали методами *in vitro*.

Таблица № 9

Показатели острой токсичности растительного экстракта растения *Euphorbia milii* при введении в желудок мышей

Группы	Тип животного, пол	Доза мг/к Г, мл	Общее количество животных / количество погибших животных в группе	Средняя масса животного (1 день)	Средняя масса животного (14 дней)	LD ₁₀	LD ₁₆	LD ₅₀ с доверительным интервалом	LD ₈₄
						0	6		4

Люталиновое вещество	14±1.0	16±1.4	19±1.1	4±0.2
<i>E.Milii</i> бензин	14±1.3	18±1.2	18±1.3	6±0.1
<i>E.Milii</i> бутанол	18±1.2	8±1.4	11±1.0	6±0.2
Ферула 3	12±1.0	16±1.3	22±1.2	4±1.0
<i>E.Milii</i> ацетон	14±1.4	12±0.3	22±1.2	4±1.0
бутанол	8±1.2	nr	nr	4±1.02
хлороформ	6±1.2	nr	nr	5±0.2
бензин	4±0.2	4±1.2	nr	4±1.1
этанол	10±0.1	nr	nr	4±1.0
Т. офф.	Nr	6±1.4	nr	8±1.3
70% этанол	Nr	5±1.3	nr	nr
<i>E.Milii</i> этанол 70%	18±1.2	16±1.3	24±0.1	6±0.2
<i>E.Milii</i> этанол 96%	24±1.3	18±1.3	24±1.3	12±1.2
<i>E.Milii</i> хлороформ	18±1.6	16±1.4	26±1.3	6±1.0
Цефтриаксон	30±1.2	30±1.2	30±1.2	30±1.2
ДМСО	12±1.4	12±1.3	12±1.6	8±1.1

Противогрибковое действие различных фракций экстракта *Euphorbia milii* также было проверено *in vitro* на штамме грибка *Fusarium oxysporum*.

Таблица № 13

Противогрибковое действие различных фракций растительного экстракта *Euphorbia milii*

№		Концентрация в %	Зона ингибирования <i>Fusarium oxysporum</i>		Вероятность ошибки (±)
			в мм	в %	
1	Тебуконазол	1	15	100	0,9
2	70% этанол	1	3	20	1,2
3	Бутанол	1	2.2	16,6	07
4	Хлороформ	1	8	53,3	1,4
5	Бензин	1	2,4	16	1,5
6	Этилацетат	1	4.1	27,3	06

Согласно полученным результатам, все вещества, испытанные в эксперименте эффективно останавливают рост фитопатогенных грибов. Хлороформная фракция показала наибольшую противогрибковую активность в диапазоне 8 мм в 53,3% случаев.

В четвертой главе диссертации озаглавленной «**Экспериментальная часть**» описываются научно-исследовательские работы, методы и условия изучения химического состава и биологической активности образцов *Euphorbia milii*, привезенных из разных регионов.

ВЫВОДЫ

1. Фитол, сквалин, токоферол, тараксерол, каротиноид, α -амирин, β -амирин, тунбергол, фенантрен, лупеол содержатся в стебле и листьях видов *Euphorbia milii*, произрастающих в Ферганской, Ташкентской и Хорезмской областях. обнаружены вещества нафталин и β -ситостерин.
2. Образцы растений *Euphorbia milii* из Ферганы, Ташкента и Хорезма содержат 8 видов макро- и 30 видов микроэлементов, 6 видов тяжелых металлов, флавоноиды, такие как апигенин, гиперозид и гиполеотинин, В₂, РР, В₉, В₁₂, С в воде. Установлено, что наличие растворимых витаминов, общее количество белков и водорастворимых полисахаридов и их содержание в пробах различались по количеству.
3. С помощью программ PASS ONLINE, MOLECULAR DOCKING и SWISSADME теоретически рекомендовано, что вещества α -амирин и β -амирин проявляют гепатопротекторную, антибактериальную, противодиабетическую, противовоспалительную и противогриппозную активность.
4. На основании фармако-токсикологических исследований доказано, что экстракты стеблей и листьев *Euphorbia milii* обладают антиоксидантной, антибактериальной и противогрибковой активностью и относятся к классу безвредных соединений VI группы.
5. Флавоноиды, выявленные в растении *Euphorbia milii*, использованы в качестве эталона при качественном и количественном определении флавоноидов в лекарственных растениях, произрастающих в Хорезмской области (Справочник №-ПЗ-2017092435 от 21 февраля 2023 г. Академии наук Хорезмской области). Республика Узбекистан).
6. Предложен новый способ извлечения субстанции β -амирина из растения *Euphorbia milii*, являющегося распространенным местным сырьем в республике (на основании результатов утвержден организационный стандарт «Техническое состояние» Ц 200845944-111: был получен 2023 год).
7. Показано, что спиртовой экстракт *Euphorbia milii* обладает антибактериальной активностью (справка Агентства по карантину и защите растений Республики Узбекистан от 20 февраля 2023 года № 23-15/01-146) рекомендован для практического применения.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREE
PhD.03/30.12.2019.K.05.01 AT FERGANA STATE UNIVERSITY**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

NURADDINOVA MOKHIRA BAKHODIROVNA

**INVESTIGATION OF CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF PLANT *EUPHORBIA MILII***

02.00.10 – Bioorganic chemistry

Dissertation abstract of doctoral dissertation (PhD) on CHEMICAL SCIENCES

Fergana– 2023

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on Chemical sciences is registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2022.3.PhD/K541.

The doctoral work was conducted at Fergana State University.

The dissertation's abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) can be found in the following webpages of the Scientific Council at Fergana State University: (www.fdu.uz) and Information-educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:	Khaitbaev Alisher Khamidovich doctor of chemical sciences, professor
Official opponents:	Shomurotov Shavkat Abduganiyevich doctor of chemical sciences, leading researcher Nishonov Mirkozim Fozilovich candidate of technical sciences, professor
Leading organisation:	Tashkent pharmaceutical institute

The defense of the dissertation will take place on «__»_____ 2023 at ____ at the meeting of the Scientific council on award of scientific degree № PhD.03/30.12.2019.K.05.01 at Fergana State University at the following address: (19, Murabbiylar street, Fergana city, 150100. Tel. (+99873) 244-44-02; fax: (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of Fergana State University (registration number № ____) Address: (19, Murabbiylar street, Fergana city, 150100. Tel. (+99873) 244-44-02; fax: (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz.)

The abstract of the dissertation was delivered on «__» _____ 2023 y.
(mailing report № ____ on «__» _____ 2023 y.)

V.U. Khudjaev
Chairman of the Scientific Council
awarding scientific degree, doctor of
chemical sciences, professor

Sh.Sh.Turgunboev
Scientific secretary of the Scientific
Council awarding scientific degree,
PhD

Sh.V.Abdullayev
Chairman of the Scientific
Seminar at the Scientific Council awarding
scientific degree, doctor of
chemical sciences, professor

INTRODUCTION (Abstract to the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The purpose of the study: It consists in determining the chemical composition of the *Euphorbia milii* plant growing in Fergana, Tashkent and Khorezm regions and the biological activity of plant extracts.

Tasks of the research:

Comparative study of the composition of *Euphorbia milii* plant samples in terms of quality and quantity using the GX-MS method in regions;

Comparative study of the number of flavonoids and water-soluble vitamins in *Euphorbia milii* plant extracts using the HPLC method, total proteins and water-soluble polysaccharides using appropriate methods;

Qualitative and quantitative comparative study of micro and macro elements in *Euphorbia milii* extracts using ICP-MS method;

Development of a new method of extracting β -amyryn substance from *Euphorbia milii* plant extract, and checking its antioxidant properties;

In order to study the theoretical spatial structure of the amyryn substance, the empirical method of the ChemOffice program (MM2), the semi-empirical methods of the Hyperchem program (PM3, RM1, AM1) and the Gaussian 09W software package (Ground state, DFT, Undestricted, B3LYP) based on the method (6- 311g (d, p)) to conduct quantum-chemical calculations using the basis set;

Examining the pharmaco-toxicological properties and biological activities of *Euphorbia milii* plant extracts and determining the fields of use.

The object of the research is the vegetative organs of *Euphorbia milii* plants growing in different climatic conditions of our Republic that collected from Khorezm, Fergana and Tashkent regions.

The subject of the study is the amount of polysaccharides, the amount of total proteins, macro- and microelements, water-soluble vitamins, flavonoids, as well as the extraction, structure and biological properties of β -amyryn from the plant stem of *Euphorbia milii*.

Research methods. Filtration, extraction, purification, drying, extraction, high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography GC-MS, ISP-MS, Keldhal method, quantum chemical calculations (ChemOffice (MM2), Hyperchem (PM3, RM1) , AM1), based on Gaussian 09W software package (Ground state, DFT, Undestricted, B3LYP) method (6-311g (d,p)) basis set, PASS online) and pharmacological and toxicological methods were used to determine biological activity.

Scientific novelty of the research consists of:

In the *Euphorbia milii* plant that are growing in Khorezm, Tashkent and Fergana regions contain 8 types of macros and 30 types of micronutrients, flavonoids such as apigenin, hyperoside and hypoleotinin, water-soluble vitamins B2, PP, B9, B12 C, 6-7% total presence of polysaccharides, as well as the qualitative and quantitative composition of the studied substances, were found to differ in regions (Tashkent, Khorezm and Fergana);

as a result of the theoretical determination and comparison of insulin-promoting, hepatoprotective, antibacterial, anti-inflammatory and anti-viral biological activities of α - and β -amyrin with the help of computer programs, the high activity of β -amyrin was proven.;

phytol, squalin, tocopherol, taraxerol, carotenoid, α -amyrin, β -amyrin, tunbergol, phenanthrene, lupeol, naphthalene and β -sitosterol substances were found in the stems and leaves of plants growing in Fergana, Tashkent and Khorezm regions based on the separation of *Euphorbia milii* plant extracts their identification using GC-MS.

a new cost-effective method of extracting β -amyrin from *Euphorbia milii* was developed;

by studying the toxicological effects of the *Euphorbia milii* plant extract with chloroform, it was experimentally proven that it belongs to group VI, that is, the class of non-toxic compounds;

it has been determined that the ethanolic extract of *Euphorbia milii* and β -amyrin have antioxidant properties, the antibacterial and chloroform extract of the ethanolic extract can have an anti-fungal effect.

The practical results of the research are as follows:

a new method of separating amyirin substance has been done by step-by-step method (washing, drying, extraction, neutralization, filtration, re-precipitation) from the *Euphorbia milii* plant that is considered a local raw material widely used in the Republic.

based on the quantitative analysis of flavonoids contained in the *Euphorbia milii* plant, a method for standardizing flavonoids in obtaining new drugs was developed;

it has been proven that the alcohol extract obtained from the mixture of *Euphorbia milii* plant stems and leaves can reduce the level of damage against cabbage stem bacteriosis and tomato bacterial cancer by 30-40% and increase the yield by 8-10%.

The reliability of research results in the analysis of biologically active compounds is enhanced by modern physical-research methods such as high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), quantum-chemical calculations (ChemOffice (MM2), Hyperchem (PM3, RM1, AM1), Gaussian 09W software package (Ground state, DFT, Unrestricted, B3LYP) based on the method (6-311g (d,p)) basis set, PASS ONLINE) and biological research methods were used, research results were presented at national and international scientific conferences it is explained by the fact that the results of the experiments have been discussed and published in local and international scientific journals recognized by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan .

Scientific and practical significance of research results. The scientific significance of the research result is the extraction of the substance " β -amyrin" from the *Euphorbia milii* plant based on a new technology and the determination of its antioxidant properties, the dependence of the plant substances on the climate, the

difference in the amount of macro- and microelements, and the amount of water-soluble vitamins were scientifically proven.

The practical significance of the research results is that the alcoholic extract of *Euphorbia milii* can be used as a substance with antibacterial effect, and the isolated β -amyrin substance can be used as an antioxidant, hepatoprotector, and tumor cell growth inhibitor.

Implementation of research results. Based on the scientific results of the chemical composition and biological activity of the *Euphorbia milii* plant:

A step-by-step method (washing, drying, extraction, neutralization, filtration, re-precipitation) of amyirin substance from the *Euphorbia milii* plant, which is a common local raw material in the republic, was proposed (based on the results "Technical condition". Ts 200845944-111:2023 received organizational standard). As a result, β -amyrin substance was obtained in a short time and in an economically efficient way.

Extraction of flavonoids, amino acids, oils and other biologically active substances from *Euphorbia milii* plant species, methods of spectroscopic analysis of extracted flavonoids No. PZ-2017092435 "Growing of medicinal plants in the conditions of Khorezm region and development of biologically active supplements based on them " was used to determine the quality and quantity of flavonoids in medicinal plants (reference number 4/1255-350 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated February 21, 2023). As a result, in the process of developing new drugs based on medicinal plants, it was possible to use UV-spectroscopy to standardize them based on flavonoids.

the alcoholic extract obtained from the plant was put into practice at the farm "Masharip ota", Ellikkala District, Republic of Karakalpakstan (Order of the Plant Quarantine and Protection Agency of the Republic of Uzbekistan dated February 20, 2023 № 23-15/01- reference 146). As a result, it was possible to reduce the damage rate of cabbage and tomatoes by 30-40% and increase the yield by 8-10%.

Approval of research results. The results of this research were discussed at 5 international and 2 Republican scientific-practical conferences.

Publication of research results. A total of 14 scientific works were published on the topic of the dissertation. Of these, 7 articles were published in scientific publications, including 5 in Republican and 2 in foreign journals.

The structure and scope of the dissertation. Dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion, list of used literature and appendices. The length of the thesis is 108 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I част; part I)

1. Nuraddinova M. B., Khaitboev A. Kh. The element analysis of Fergana, Khorezm and Tashkent types of *Euphorbia Milii* // Technical science and innovation. -2022. -№ 3. -В. 5 – 13 (02.00.00, №11).
2. Нураддинова М.Б., Хайтбаев А.Х. Сравнительное изучение количества водорастворимых витаминов в поверхностной части растений *Euphorbia Milii*, выращиваемых в раз-ных регионах республики узбекистан // Universum: химия и биология. -2022. -№ 12. -В. 30 – 34 (02.00.00, №2).
3. Nuraddinova M.B., Khaitbaev A.X. The physical-chemical analysis of substances of the plant *E.Milii* in Fergana and Tashkent region //O'zbekiston Milliy universiteti xabarлари. -2022. - № 3. -В. 462 – 465 (02.00.00, №12).
4. Нураддинова М.Б., Хайтбаев А.Х. Ўзбекистон республикасининг турли хуудлариди ўсувчи *Euphorbia Milii* ўсимлиги ер устки қисмидаги вегетатив органлариди витаминларнинг қиёсий анализи//Xalq tabobati plus-2022. -№ 4. -В. 45 – 48 (02.00.00, №12).
5. Nuraddinova M.B., Khaitboev A.Kh. The element analysis of Fergana, Khorezm and Tashkent types of *E.Milii* // Journal of pharmaceutical negative results. -2022.(9).-№.13.-P. 7014-7023.(14.00.00, №13)
6. Nuraddinova M.B., Xaytboyev A.X. Toshkent va Farg'onada o'suvchi Molochay Milya o'simligining fizik-kimyoviy tarkibi // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. -2023.-№.1.-В. 57-61.(14.00.00, №13)
7. Нураддинова М.Б., Хайтбаев А.Х., Курбанова Н.Н. Элементный анализ Ферганского, Хорезмского и Ташкентского видов молочай мяля// Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. -2023.-№.3.-В. 88-89. (14.00.00, №13)

II bo'lim (II част; II part)

8. Nuraddinova M.B., Khaitboev A.Kh. Environmental stimulators for *Euphorbia Milii* // International conference on modern science and scientific studies. -2022.(1).-№.2.-P. 38-40.
9. Nuraddinova M.B., Rohimova SH.O. The side effects of *Euphorbia Milii* to human body // Journal of cardiorespiratory research. -2022.(1).-№.1.-P. 202.
10. Nuraddinova M.B., Rohimova SH.O. Medical importance of *Euphorbia Milii* // Journal of cardiorespiratory research. -2022.(1).-№.1.-P. 201.
11. Nuraddinova M.B., Xaytboyev A.X. The element analysis and protein amount of fergana, khorezm and tashkent types of *Euphorbia Milii* // Xalqaro ilmiy forum. Toshkent, -2023. В.-554.
12. Nuraddinova M.B., Khaitbaev A.Kh. Traditional usage of *Euphorbia Milii* plant// Международной научно- практической конференции: «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии эпидемиологии и микробиологии».Urganch, -2023. В-29.
13. Nuraddinova M.B., Xaitbaev A.X. *Euphorbia milii* tarkibidagi flavonoidlarni YUSSX usuli yordamida aniqlash. "Zamonaviy dunyoda tabiiy fanlar: nazariy va amaliy izlanishlar" Respublika ilmiy-amaliy online konferensiyasi.-2023(2).-№.9.-P. 4-6.
14. Nuraddinova M.B., Xaitbaev A.X. *Euphorbia milii* o'simligi ekstraksiyasi usullari va sharoitlari "Zamonaviy dunyoda ilm-fan va texnologiya" Respublika ilmiy-amaliy online konferensiyasi .-2023(2).-№.20.-P. 16-18.

Avtoreferat Farg‘ona davlat universiteti
tilshunoslik kafedrasida qoshidagi
“Lingvistik tahrir va tarjimashunoslik”
ilmiy – tadqiqot markazida
2023-yil tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: 2023-yil.
Adadi 100. Bichimi 84 x 108 1/16.
Nashriyot bosma tabog‘i – 3,5. Shartli bosma tabog‘i – 1,75.
«Times New Roman» garniturasida.
«Poligraf Super Servis» MChJ
Manzil: 150114, Farg‘ona viloyati, Farg‘ona shahar,
Aviasozlar ko‘chasi 2-uy.

