

УДК 615.281:577.15.07:547.587.51

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ «СТРУКТУРА ХИМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» В РЯДУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХАЛКОНОВ И 3-ФЕНОКСИКУМАРИНОВ**Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Эшкуллов Д.И., Каримова Ш.Ф.***Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, e-mail: ismailova.gulzira@mail.ru*

Проведен корреляционный анализ «структура химического вещества – биологическая активность» в ряду синтезированных производных халконов и 3-феноксикумаринов на основе современной системы с использованием математического алгоритма. Рассмотрена связь биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части молекул (ядра) и вклада заместителей с учетом их положения. В работе использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) для предсказания спектра биологической активности веществ, позволяющий прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей «структура – активность». Средняя точность прогноза составляла около 95%. Предсказано 8 структур биологически активных веществ, что является, по существу, новой программой направленных экспериментальных исследований в области синтеза изофлавоноидных препаратов, производных 2'-замещенных халконов и 3-феноксикумаринов.

Ключевые слова: халконы, 3-феноксикумарины, структура химического вещества, биологическая активность**CORRELATION ANALYSIS «CHEMICAL STRUCTURE SUBSTANCE – BIOLOGICAL ACTIVITY» AMONG SYNTHETIC DERIVATIVES OF CHALCONES AND 3-FENOKSIKOUMARINS****Ismailova G.O., Yuldashev N.M., Eshkulov D.I.***Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, e-mail: ismailova.gulzira@mail.ru*

Correlation analysis «chemical structure – biological activity» in a series of synthesized derivatives of chalcones and 3-fenoksikoumarins based on the current system, using a mathematical algorithm. The relationship of biologically active substances to its structure in terms of the contribution of the same molecule (core) and the contribution of substituents with regard to their position. We used the program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) to predict the range of biologically active substances, which allows to predict a large number of possible types of biologically active substances on the basis of its structural formula, using a unified description of the chemical structure and universal mathematical algorithm to establish dependencies «structure – activity». The average prediction accuracy is about 95%. 8 is predicted structures of biologically active substances, which is essentially a new program aimed experimental research in the field of synthesis of isoflavonoid preparations 2'-substituted chalcones, and 3-fenoksikoumarins.

Keywords: chalcones, 3-fenoksikoumarins, the structure of the chemical, biological activity

В последнее время полифенолы, в частности флавоноиды, привлекают внимание исследователей своим разносторонним фармакологическим влиянием на организм животных и человека.

Проведен корреляционный анализ «структура химического вещества – биологическая активность» в ряду синтезированных производных халконов и 3-феноксикумаринов на основе современной системы с использованием математического алгоритма. Рассмотрена связь биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части молекул (ядра) и вклада заместителей с учетом их положения.

Между биологической активностью вещества и его структурой имеется, как известно, функциональная связь в статистическом смысле [1]. Для описания зави-

симости «структура – активность» применяются регрессионные методы, основанные на статистическом анализе результатов эксперимента, целью которого является получение математической модели активности с некоторыми характеристиками вещества на такие составляющие, как вклады ядра (неизменной части рассматриваемых веществ) и заместителей с учетом их положения. Для этого используются новые современные системы, позволяющие осуществить прогноз спектра биологической активности вещества на основе его структурной формулы, включая фармакологические эффекты и механизмы действия [7]. Поэтому в нашей работе использована программа PASS (<http://www.ibmh.msk.su/PASS>) – Prediction of Activity Spectra for Substances (программа для предсказания спектра биологической активности веществ) [7], позволяющий

прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей «структура – активность». Средняя точность прогноза составляет около 95 %.

Сущность этой программы заключается в изучении связи активности вещества с его физико-химическими параметрами. Биологическая активность описывается в PASS C&T качественным образом («да»/«нет»). Выдаваемые результаты прогноза помимо названий активности включают в себя оценки вероятностей (Pa) «быть активными» и вероятности (Pi) «быть неактивной», имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице.

Используемый в PASS математический алгоритм был отобран путем целенаправленного анализа и сравнения эффективности для решения подобных задач большого числа различных методов. Показано, что данный алгоритм обеспечивает получение устойчивых в статистическом смысле зависимостей «структура – активность» и, соответственно, результатов прогноза. Это очень важно, поскольку включенные в обучающую выборку данные всегда обладают определенной неполнотой как в отношении охвата всех химических классов веществ, имеющих конкретный вид активности, так и в отношении изученности каждого отдельного вещества на все возможные виды активности.

Алгоритм оценки деятельности спектра на основе метода Bayesian [7] имеет ряд важных особенностей. Для каждого вида деятельности Ak, которые могут быть предсказаны PASSом исходя из структуры молекулы, представляют набор дескрипторов многоуровневых окрестностей атомов (MOA) {D1, D2, ..., Dm}, они рассчитываются по следующим значениям:

$$S_k = \text{Sin} \left[\frac{1}{m} \sum \text{ArcSin} (2P(A_k | D_i) - 1) \right]$$

где P (Ak) – предварительная вероятность соединения с деятельностью вида Ak; P (Ak/Di) – условная вероятность деятельности рода Ak, если дескриптор D присутствует в наборе дескрипторов молекулы. Для каждого вида деятельности, если для

всех дескрипторов молекулы P (Ak/Di) = 1, то Bk = 1, если для всех дескрипторов молекулы P (Ak/Di) = 0, то Bk = - 1, если отношения между дескрипторами молекулы и деятельности Ak не существует, и P (Ak) ~ P (Ak/Di), то Bk ~ 0.

Самое простое частота оценки вероятностей P (Ak), P (Ak/Di) имеет вид:

$$P(A_k | D_i) = \frac{\sum n f_n(A_k) g_n(D_i)}{\sum n g_n(D_i)}$$

$$P(A_k | D_i) = \frac{N_{ik}}{N_i}$$

где N – общее число соединений базы SAR; Nk – число соединений, содержащихся в деятельности > Ak активности спектра; Ni – число соединений, содержащихся в дескрипторе Di описания структуры; Nik – число соединений, содержащихся как деятельность Ak и дескриптор Di.

В версии PASS 1,703, а затем и оценки вероятностей P (Ak), P (Ak/Di) рассчитывается как:

$$P(A_k) = \frac{\sum n f_n(A_k) \sum i g_n(D_i)}{\sum n \sum i g_n(D_i)} \quad (1)$$

$$P(A_k | D_i) = \frac{\sum n f_n(A_k) g_n(D_i)}{\sum n g_n(D_i)} \quad (2)$$

где fn (Ak) – общая функция соединения n, принадлежащий к набору соединений, содержащихся в деятельности Ak спектра действия, fn (Ak) равна 0 или 1; gn (Di) – мера соединения n, принадлежащий к множеству соединений, содержащихся в дескрипторе Di описания структуры, теперь gn (Di) равен 0, или, если mn количество дескрипторов для молекулы n, и в этом случае Σi gn (Di) ≡ 1.

Оценки (1) и (2) вероятностей P (Ak), P (Ak/Di) не только повышает точность прогнозирования алгоритм, но и открывает новые возможности.

Алгоритм прогнозирования:

Для соединения по предсказанию создаются структурные дескрипторы. Для каждого вида деятельности рассчитываются следующие значения:

$$u_j = \alpha_i \text{ArcSin} \{r_i(2p_{ij} - 1)\},$$

$$u_{0j} = \alpha_i \text{ArcSin} \{r_i(2p_j - 1)\},$$

$$s_j = \text{Sin}(u_j/m), s_{0j} = \text{Sin}(u_{0j}/m),$$

$$Pr_j = \left(1 + \frac{s_j - s_{0j}}{1} - s_j s_{0j} \right) / 2.$$

Рассматривается связь биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части молекул уже изученных веществ (в дальнейшем ядра) в наблюдаемую активность и вклада заместителей i с учетом их положения j . Кроме того, очевидно, не может быть два заместителя в одном и том же положении.

Проверка критерия:

Для каждого вида деятельности рассчитываются оценки $E1_j$ (CP_j) и $E2_j$ (CP_j). Рассчитывается отрезок точки CP_j^* , которая обеспечивает равенство:

$$E1_j(CP_j^*) = E2_j(CP_j^*)$$

Максимальная погрешность прогнозирования (MEP) является:

$$MEP_j = E1_j(CP_j^*) - E2_j(CP_j^*)$$

Результаты прогноза:

Вероятность того, чтобы быть активным является

$$Pa_j = E1_j(Pr_j)$$

Вероятность быть неактивным является

$$Pi_j = E2_j(Pr_j)$$

В результате прогноз представлен в виде перечня видов деятельности, соответствующих Pa и Pi , сортируется в порядке убывания разности $(Pa - Pi) > 0$.

Следует иметь в виду, что существует фундаментальное ограничение: любое наблюдение, оценка, расчет ограничивается только точностью.

Это программа имеет свои определенные достоинства и недостатки.

Достоинством такой модели является ее простота. Рассмотренные выше математические методы анализа «химическая структура – активность» направлены на поиски предсказания биологического действия вещества на основе его химического строения и подбора такого метода, который смог бы дать подход к пониманию механизма действия лекарства. Математический подход, используемый в PASS C&T, выбран Д.А. Филимоновым в результате сравнительного анализа 300 различных методов [8]. Имеется опыт [6, 9] применения методов квантовой химии для изучения взаимосвязи между биологическим действием и химическим строением некоторых производных флавоноидов и изофлавонов.

Другим перспективным направлением является: выявление новых эффектов и механизмов действия для старых веществ; выбор наиболее перспективных соединений для высокопроизводительного скрининга из множества доступных образцов; определение анализов, которые являются более актуальными для конкретного соединения.

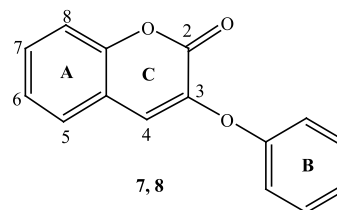
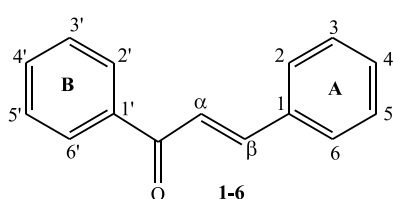
Недостатком метода при прогнозировании более активных веществ является некоторая неопределенность при выборе структуры новых веществ, если все его дескрипторы являются новыми, и поэтому они не входят в обучающую выборку.

Учитывая все достоинства и недостатки рассмотренного метода анализа системы «структура вещества – биологическая активность», проведена работа по использованию программы PASS [7], разработанной в НИИ биомедицинской химии РАМН. Для некоторых синтезированных изофлавоноидов (1-8) [2–5, 10–12] была установлена возможность наличия у них несколько видов фармакологического действия, не требующая дополнительных экспериментов. Следовательно, эти вещества (1-8) могут служить основой для разработки лекарственных препаратов комплексного действия.

С помощью этой программы мы предлагаем рассмотреть связь биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части молекул уже изученных веществ (в дальнейшем ядра) в наблюдаемую активность и вклада заместителей с учетом их положения. Это будет показана на примере конкретных анализов «структура – активность» в сочетании с методами включения факторов, учитывающих совместное наличие двух заместителей или метода варьирования исходными данными, позволяющими получить оценки вкладов ядра и составляющих (заместителей с учетом их положения). Такие модели связи активности веществ с их конкретными структурами оказались адекватными результатами эксперимента.

При оценке вкладов ядра и заместителей с учетом их положения в активность веществ для решения системы линейных алгебраических уравнений использована разработанный алгоритм и соответствующая программа.

При изучении связи активности изофлавоноидов с вкладами ядра и заместителей с учетом последних исследовали структуры вида:



Для изучения взяты шесть структурных производных 2'-замещенных халконов и две структуры 3-феноксикумаринов, обладающие широким спектром биологического действия и низкой токсичностью. В качестве заместителей рассматриваются функциональные группы: 1-OH, 2-OCH₃, 3-Cl, 4-N(CH₃)₂, 5-OCH₂C₆H₅, 6-F (**1-6**) и 7-OSCOCH₃ (**8**) (таблица).

В качестве показателей биологического действия соединений (**1-8**) рассматриваются нижеследующие активности (таблица), разработанные по программе PASS.

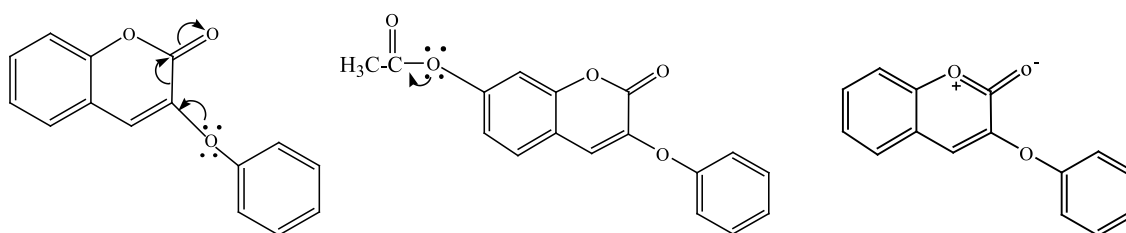
Для оценки вкладов ядра и составляющих в аддитивную модель к результатам эксперимента применен метод наименьших квадратов с учетом взаимного наличия заместителей -OH и -OCH₂C₆H₅ в положении 2' кольца В соединений **1-6** и C=O в положении 2 кольца С – **8** (таблица). При сравнении значения Ра вычисленных активностей было обнаружено, что они незначительно отличаются между собой по типу заместителей с учетом их положения.

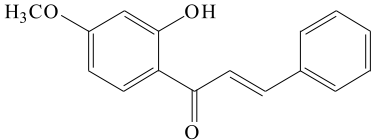
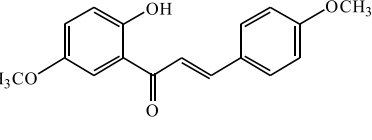
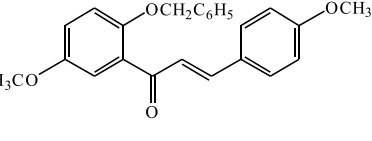
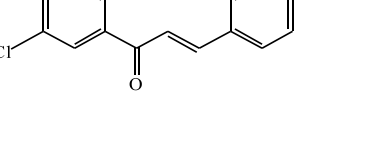
Анализируя рассчитанные данные вклада ядра и типов заместителей с учетом их положения в биологическую активность производных халконов (**1-6**) [1, 5, 6, 9] и феноксикумаринов (**7, 8**) [4, 5, 12] в таблице, необходимо отметить, что весомый вклад в активность вносит само ядро и функциональные группы -OH, -OCH₃, -OSCOCH₃ повышенная активность свыше 80%. Здесь главными фармакологическими точками являются отрицательно заряженные атомы кислорода карбонила, несущего частичный положительный π-заряд, и атом кислорода, находящийся у C₂ (**1-6**) и C₃ (**7, 8**), играю-

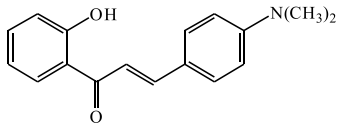
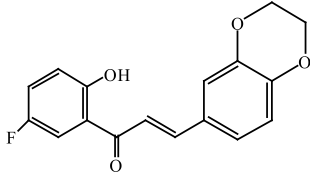
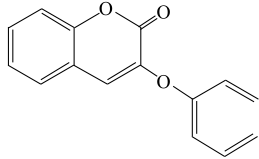
щие важную роль в биологическом эффекте [9].

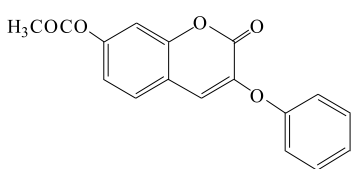
Немаловажное влияние на активность оказывают тип и положение заместителя. Электронодонорные заместители (-OH и -OCH₃) C_{2'}; C_{4'}; C₄ (**1-6**) оказывают положительный эффект, значительно повышая активность (до 77-83%). Электроноакцепторные заместители (OSCOCH₃, OC₆H₅) в положении C₇, C₃ (**7, 8**) также оказывают положительный эффект, тогда как в положении 7 заместитель OSOCH₃ увеличивает активность до 88%. Приведенные данные полезны для прогнозирования новых структур с более высокой активностью.

Принимая во внимание величину вклада каждого заместителя в определенном положении изофлавоноидного ядра на биологическую активность, можно сделать некоторые предложения относительно взаимосвязи между строением и названными активностями в ряду изофлавоноидов. Легко заметить, что появление в положении C_{2'} изофлавоноидного ядра электронодонорных заместителей -OH (**1-5**) или -OCH₂C₆H₅ (**6**), и в положении C_{4'}, C_{5'}, C₄ (**1-3, 6**) – заместителей -OCH₃, оказывающих положительный мезомерный эффект (+M эффект) на сопряженную с ним карбонильную группу гетерокольца, несколько снижает активность изофлавоноидов по показателям. С другой стороны, появление сложноэфирной группы (OSCOCH₃) или феноксигруппы (OC₆H₅) в положении C₇, C₃ лишает свободную электронную пару фенольного атома кислорода возможность участвовать в передаче +M эффекта на карбонил, что приводит к увеличению активности по обоим показателям.



Соединения	Activity Prediction Pa Pi for Activity:	
1	2	
<p>1</p>  <p>1-(2'-Гидрокси-4'-метокси-фенил)-3-фенил-пропенон</p>	0.772 0.714 0.773 0.790 0.835 0.755 0.923 0.708 0.792 0.781 0.754 0.880 0.935 0.717 0.720 0.754 0.730	0.006 0.087 0.005 0.004 0.003 0.007 0.005 0.029 0.010 0.009 0.007 0.023 0.005 0.062 0.007 0.054 0.012 Antihypoxic Antiseborrheic Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor Carminative Choleretic Cytoprotectant Feruloyl esterase inhibitor Fibrinolytic Hypercholesterolemic Leukotriene C antagonist Leukotriene C4 antagonist Membrane integrity agonist Mucomembranous protector Myocardial ischemia treatment Sigma receptor agonist Transcription factor inhibitor Vascular (periferal) disease treatment
<p>2</p>  <p>1-(2'-Гидрокси-5'-метокси-фенил)-3-(4-метокси-фенил)-пропенон</p>	0.761 0.789 0.814 0.823 0.752 0.937 0.788 0.782 0.793 0.857 0.930 0.720 0.758 0.748 0.705	0.008 0.004 0.004 0.003 0.008 0.004 0.011 0.009 0.005 0.034 0.005 0.059 0.005 0.059 0.018 Antihypoxic Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor Carminative Choleretic Cytoprotectant Feruloyl esterase inhibitor Hypercholesterolemic Leukotriene C antagonist Leukotriene C4 antagonist Membrane integrity agonist Mucomembranous protector Myocardial ischemia treatment Sigma receptor agonist Transcription factor inhibitor Vascular (periferal) disease treatment
<p>3</p>  <p>1-(2'-Бензилокси-5'-метокси-фенил)-3-(4-метокси-фенил)-пропенон</p>	0.702 0.769 0.721 0.762 0.783 0.885 0.735 0.829 0.832 0.764 0.872 0.727 0.756 0.703	0.008 0.005 0.018 0.005 0.005 0.010 0.031 0.006 0.004 0.078 0.017 0.054 0.020 0.019 Antiallergic Antiasthmatic Antihypoxic Carminative Cytoprotectant Feruloyl esterase inhibitor Hypercholesterolemic Leukotriene C antagonist Leukotriene C4 antagonist Membrane integrity agonist Mucomembranous protector Myocardial ischemia treatment Pulmonary hypertension treatment Vascular (periferal) disease treatment
<p>4</p>  <p>1-(2'-Гидрокси-5'-хлор-фенил)-3-(4-метокси-фенил)-пропенон</p>	0.714 0.711 0.728 0.843 0.777 0.857 0.890 0.706 0.740	0.051 0.021 0.004 0.020 0.014 0.034 0.013 0.072 0.006 Amyotrophic lateral sclerosis treatment Antihypoxic Choleretic Feruloyl esterase inhibitor Hypercholesterolemic Membrane integrity agonist Mucomembranous protector Myocardial ischemia treatment Sigma receptor agonist

		Продолжение таблицы	
1	2		
<p>5</p>  <p>1-(2'-Гидрокси-фенил)-3-(4'-диметиламино-фенил)-Пропенон</p>	0.778 0.803 0.799 0.792 0.911 0.809 0.774	0.005 0.018 0.030 0.065 0.008 0.027 0.043	Antihypoxic CC chemokine 2 receptor antagonist Feruloyl esterase inhibitor Membrane integrity agonist Mucomembranous protector Taurine dehydrogenase inhibitor Transcription factor inhibitor
<p>6</p>  <p>3-(2,3'-Дигидробензо [1,4]диоксин-6-ил)-1-(5'-фтор-2'-гидрокси-фенил)-пропенон</p>	0.917 0.920 0.903 0.809 0.791 0.787 0.771 0.755 0.746 0.722 0.772 0.712 0.701 0.727	0.004 0.009 0.004 0.003 0.005 0.014 0.016 0.009 0.017 0.006 0.016 0.005 0.027 0.071	CYP1A substrate Membrane integrity agonist CYP1A1 substrate Cytochrome P450 inhibitor CYP1A2 substrate Aldehyde oxidase inhibitor Membrane integrity antagonist Vascular (periferal) disease treatment Apoptosis agonist Free radical scavenger Mucomembranous protector Cell adhesion inhibitor Oxidoreductase inhibitor Transcription factor inhibitor
<p>7</p>  <p>3-Фенокси-2H-хромен-2-он</p>	0.917 0.902 0.880 0.889 0.858 0.850 0.838 0.832 0.825 0.820 0.806 0.815 0.802 0.798 0.803 0.805 0.778 0.766 0.797 0.748 0.763 0.741 0.767 0.772 0.748 0.740 0.731 0.733 0.734 0.714 0.720 0.714 0.737 0.709 0.707 0.729 0.712 0.713 0.705 0.707 0.727 0.704	0.010 0.003 0.003 0.023 0.008 0.003 0.005 0.010 0.005 0.007 0.003 0.014 0.004 0.004 0.011 0.042 0.024 0.013 0.051 0.006 0.023 0.004 0.033 0.039 0.015 0.009 0.004 0.013 0.019 0.007 0.014 0.010 0.035 0.009 0.010 0.036 0.031 0.036 0.032 0.037 0.083 0.074	Membrane integrity agonist CYP2B5 substrate CYP2A11 substrate Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor Cathepsin G inhibitor Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor Protoporphyrinogen oxidase inhibitor Pulmonary hypertension treatment Cholestanetriol 26-monooxygenase inhibitor Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor Scytalone dehydratase inhibitor Lipid metabolism regulator P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor CYP2A3 substrate Aldehyde oxidase inhibitor Mucomembranous protector Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor Oxidoreductase inhibitor Hematotoxic CYP2A2 substrate Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor CYP2A1 substrate Cardioprotectant Arylacetonitrilase inhibitor Neurotoxin Kinase inhibitor CYP2F1 substrate Neurotransmitter antagonist Apoptosis antagonist 2,3-Dihydroxyindole 2,3-dioxygenase inhibitor Vascular (periferal) disease treatment Neurotrophic factor enhancer Glutathione thiolesterase inhibitor Spasmolytic, urinary Nerve growth factor agonist Manganese peroxidase inhibitor 2-Hydroxyruconate-semialdehyde hydrolase inhibitor Cholesterol synthesis inhibitor Antineurotoxic Alkane 1-monooxygenase inhibitor Antiseborrheic Myocardial ischemia treatment

		Окончание таблицы	
1	2		
8  7-Ацетокси-3-фенокси-2H-хромен-2-он	0.894	0.003	CYP2B5 substrate
	0.889	0.007	Lipid metabolism regulator
	0.892	0.018	Membrane integrity agonist
	0.883	0.013	Antiseborrheic
	0.818	0.013	Myocardial ischemia treatment
	0.797	0.004	CYP2A11 substrate
	0.821	0.034	Mucomembranous protector
	0.795	0.009	Oxidoreductase inhibitor
	0.769	0.017	Hypercholesterolemic
	0.748	0.015	Fibrinolytic
	0.741	0.010	Vascular (periferal) disease treatment
	0.730	0.007	CYP2A2 substrate
	0.756	0.036	Cardioprotectant
	0.740	0.023	Protoporphyrinogen oxidase inhibitor
	0.721	0.009	Kinase inhibitor
	0.729	0.024	Pulmonary hypertension treatment
0.756	0.054	Transcription factor inhibitor	
0.709	0.017	Neurotransmitter antagonist	

В конечном итоге влияние указанных электронодонорных заместителей приводит к увеличению, а электроноакцепторных – к уменьшению электронной плотности на карбонильном атоме кислорода. Величина электронной плотности на карбонильном атоме кислорода и гетерокольца обуславливает долю вклада бетаиновой структуры. Таким образом, увеличение склонности изофлавоноидов и поляризации в направлении образования биполярной структуры должно сопровождаться увеличением способности изофлавоноидов **1-8** повышать уровень активности. Проявление электронных эффектов заместителей в других положениях изофлавоноидов ядра однозначно и носит более сложный характер. Тем не менее, анализ табличных данных (**1-8**) позволяет сделать вывод об исключительно важном вкладе карбонильного фрагмента в обеспечение активности изофлавоноидов молекулы в целом. Описанные выше модели позволяют прогнозировать структуры не только производных изофлавоноидов, но и их гетероциклических аналогов, обладающих наиболее выраженной антисеборейной, ветрогонной, желчегонной активностью, а также лечением легочной гипертензии и ишемии миокарда.

Таким образом, предсказано 8 структур биологически активных веществ, что является, по существу, новой программой направленных экспериментальных исследований в области синтеза изофлавоноидных препаратов, производных 2'-замещенных халконов и 3-феноксикумаринов. Наибольшую активность в этом тесте проявили вещества **1** (0.935), **2** (0.937), **5** (0.911), **6** (0.920), **7** (0.917).

Список литературы

1. Голендер В.Е., Розенблит А.Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. – Рига, 1978. – С. 231.
2. Жалилов Ж., Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Каримова Ш.Ф. Масс-спектрометрические характеристики синтезированных производных гетероциклических халконов // Журнал «Современные наукоемкие технологии». – 2013. – № 9. – С. 58–59.
3. Исмаилова Г.О., Талипов С.А., Камаев Ф.Г. Модифицированные методы синтеза флавоноидов. I. Синтез некоторых замещенных аналогов природных флавононов и халконов // Узбекский химический журнал. Спец. выпуск. – 2011. – С. 83–86.
4. Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М. Биологический скрининг на «структуру – активность» в ряду синтезированных 3-феноксикумаринов // Илмий кашфиётлар йўлида: сб. тезисов научно-прак. конф. молодых ученых (Ташкент. 9 апр. 2013 г.) – Узбекистан, 2013. – С. 221.
5. Исмаилова Г.О., Эшкулов Д.И. Биологическая активность синтезированных природных 3-феноксикумаринов // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сб. научных трудов по материалам IX Междун. научно – прак. конф. (Белгород. 31 марта. часть III. 2015 г.) – Россия, 2015. – С. 27–29.
6. Корнилов М.Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. Издательство Ростовского университета. 1985. – С. 169–175.
7. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А., Лагунин А.А. Виртуальный скрининг биологически активных веществ на основе системы PASS // Химия и медицина: материал VIII Всерос. конф. (Уфа. 2010 г.). – Уфа, 2010. – С. 36–37.
8. Филимонов Д.А., Поройков В. В. // Человек и лекарство: материал II Российского национ. конгресса (Москва. 1995 г.). – Россия, 1995. – С. 62–63.
9. Dinya Z., Hetenyi E. // In: Topic Flavonoid Chem. and Biochem. Proc. 4-th Hung. Bioflavonoid Simp. (Keszthely. 1973). – Budapest, 1975. – P. 240–56.
10. Ismailova G.O., Talipov S.A., Mavlyanov S.M. Modified Method of Analogues Derivatives Chalcones // Scientific Conference «Biologically Active Substances: Fundamental and Applied Problems» (Novy Svet. AR Crimea. May 23–28. 2011). – Ukraine, 2011. – P. 70.
11. Ismailova G.O., Mavlyanov S.M., Kamaev F.G. Synthesis of Structural Fragments of Natural Flavonoids and Flavolignans from 2'-Hydroxychalcones // Russian Journal of Bioorganic chemistry. – Moscow, 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 335–337.
12. Ismailova G.O., Mavlyanov S.M., Kamaev F.G. Synthesis of Structural Fragments of Natural 3-Phenoxy coumarins // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – Moscow, 2012. – Vol. 38, № 4. – P. 435–437.