

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD)

по специальности 6D060600 – Химия

Темиргазиев Бахтияр Серикович

Фитоэкдистероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена комплексному исследованию фитоэкдистероидов - природных полиоксистероидных соединений растительного происхождения, обладающих широким спектром биологической активности. В работе рассматриваются вопросы выделения и идентификации фитоэкдистероидов из растительного сырья, оптимизации методов получения целевых соединений, теоретического и экспериментального обоснования направленной химической модификации, а также синтеза и исследования новых супрамолекулярных водорастворимых и биологически активных производных. Исследование выполнено с использованием междисциплинарного подхода, объединяющего методы фитохимии, органического и супрамолекулярного синтеза, квантовой химии, виртуального биоскрининга и экспериментальной биологии. Особое внимание уделено разработке научно обоснованных подходов к повышению растворимости, стабильности и биодоступности фитоэкдистероидов за счёт супрамолекулярного комплексообразования с циклодекстринами и другими инкапсулирующими агентами.

Актуальность работы. Стероидные соединения играют исключительно важную роль в жизни растений, животных и человека. В связи с этим в последние десятилетия они привлекают внимание исследователей, работающих в области биоорганической химии, фармацевтической химии, химии супрамолекулярных соединений. Уникальные свойства молекул, характеризующиеся наличием широкого спектра биологической активности, особенности строения и доступность источников их получения, позволили им стать практически важным исходным возобновляемым материалом для разработки новых высокоэффективных лекарственных средств растительного происхождения, препаратов на их основе.

В то же время, несмотря на высокую биологическую активность фитоэкдистероидов, их практическое применение ограничено низкой водорастворимостью, нестабильностью и недостаточной биодоступностью, что обуславливает необходимость разработки новых подходов к их химической модификации и супрамолекулярной инкапсуляции

Цели и задачи исследования. Целью настоящей диссертационной работы является оптимизация способа выделения фитоэкдистероидов из растительного сырья, направленный синтез на их основе и исследование новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных с высокой биологической активностью.

Достижение поставленной цели включает решение следующих задач:

1. Провести фитохимические исследования по выделению и идентификации фитоэкдистероидов из дикорастущих растений флоры Казахстана и интродуцированных на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия».

2. Оптимизировать процесс извлечения 20-гидроксиэкдизона из перспективного вида растения – сверхпродуцента целевого мажорного фитоэкдизона;

3. Прогнозирование биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных фитоэкдизонов – основных синтонов для химической модификации с применением виртуального биоскрининга и современных методов квантово – химических расчетов.

4. Направленная химическая модификация фитоэкдистероидов и установление их тонкого строения.

5. Провести *in vivo* биоскрининг полученных новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных фитоэкдизонов.

Методологическая база и метрологическое обеспечение исследования. Полевой и сезонный сбор дикорастущих и интродуцированных растительных объектов, твердо-жидкостная экстракция высушенного и измельченного растительного сырья, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, синтез супрамолекулярных гидрофильных комплексов, расчет и прогнозирование водорастворимости (програмное обеспечение Advanced Chemistry Development, Toronto, ACD/Percepta 14.2.0 Сборка 2977), прогнозирование биологической активности (PASS Online), квантово-химические расчеты (метод DFT/B3LYP с использованием ПО GAUSSIAN 09), статистическая обработка экспериментальных данных (метод Стьюдента).

Виды растений определены совместно с директором Кузбасского ботанического сада Института экологии человека СО РАН (Кемерово) Куприяновым А.Н. в творческом сотрудничестве с лабораторией ботаники и биотехнологии АО «НПЦ «Фитохимия». Гербарные образцы хранятся в Гербарном фонде АО «НПЦ «Фитохимия».

Строение выделенных веществ из растений и их модифицированных форм, идентифицированы с использованием современных методов: ЯМР ^1H и ^{13}C при 400 МГц на приборе JNM-ECA Jeol 400 (Япония), двумерные спектры 2D COSY, HSQC, HMBC и ROESY записывались на приборе ECZ 500R (JEOL, Япония) с частотой 500 МГц при температуре 27°C, оптическое вращение молекул установлено на поляриметре Atago Polax 2L (Япония), ИК-спектроскопия (Avatar 360 ESP, США), температура плавления (OptiMelt MPA100, США), количественное содержание и чистота целевых компонентов устанавливалось на ВЭЖХ (Hewlett Packard Agilent 1100, США), чистоту регулярно используемых растворителей определяли на газовом хроматографе (Agilent7890B, США), рентгеноструктурный анализ на дифрактометре (Bruker Карра APEX2 CCD, США). Основные аналитические и метрологические работы проведены в лаборатории контрольно-аналитических работ и физических методов испытаний НПЦ «Фитохимия», а также в Университете химии и технологии (Прага). Отдельные этапы работ выполнены в Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН (Новосибирск), лаборатории «ЯМР-спектроскопии» Кокшетауского университета им. Ш.Уалиханова и лаборатории инженерного профиля «Физико-химические методы исследования» Карагандинского университета им. академика Е.А.Букетова.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (*Serratula coronata* L.) выделено и идентифицировано 4 фитоэкдистероида и 1 циклический полиол - D-пинитол:

20-гидроксиэкдизон (экдистерон) из *Serratula coronata* L., 2-дезоксидизон из *Silene cretaceae* Fisch., 2-дезоксидизон-20-гидроксиэкдизон из *Silene fruticulosa* (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксидизон из *Acanthophyllum gypsophiloides* Regel. и D-пинитол из *Silene brahuica* Boiss. Несмотря на некоторые технологические и препаративные сложности (низкие выходы экдистероидов в растениях), с целью достоверности и воспроизводимости результатов, все эксперименты по их экстракции хроматографическому выделению и синтезам на их основе проведены троекратно и статистически обработаны.

2. Оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного фитоэкдистероида *Serratula coronata* L., при температуре 80°C и продолжительности экстрагирования 3 часа, в фазе вегетации растения, составляет 2,9%, что доказывает о высокой эффективности использования растительного сырья, как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции.

3. С целью предварительного прогнозирования биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитоэкдистероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксидизона (2-ДЕ) и 2-дезоксидизон-20-гидроксиэкдизона (2-ДЕ-20E) для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов были использованы методы виртуального биоскрининга (PASS Online) и квантово – химические расчеты (теория функционала плотности DFT/B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-31G в рамках программы GAUSSIAN 09), как наиболее приближенный метод.

4. Разработанная стратегия целенаправленного модифицирования фитоэкдистероидов 20E, 2-ДЕ, 2ДЕ-20E, предварительно модифицированного производного 20E – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9 (H) – холест – 7 – ен – 6 - она и редкого эпимера 3-эпи-2-дезоксидизона (3E-2ДЕ) и полигидрокси - структурно схожего циклического полиола D-пинитола с α -, β -, γ -, 2-гидроксипропил- β -циклодекстринами (2-ГП- β -ЦД) и динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na_2GA) привела к синтезу 20 новых супрамолекулярных комплексов. Тонкие строения всех полученных комплексов включения (КВ) в различных стехиометрических соотношениях: 3 КВ 20E с α -, γ - и 2-ГП- β -ЦД, а также 2 КВ с β -ЦД соотношениях 1:1 (20E- β -ЦД) и 1:2 (20E- β -ЦД) соответственно; 3 внутривещных КВ 2-ДЕ с α -, β - и γ -ЦД в соотношениях 1:1; 2 КВ 2ДЕ-20E с β -ЦД в соотношениях 1:1 и 1:2; 1 внутривещной комплекс состава 1:1 с охватом бокового алифатического хвоста 3E-2-ДЕ с β -ЦД и 1 комплекса с внешним взаимодействием, с γ -ЦД 1 внутривещной комплекс состава 1:2 охватывающий боковой алифатический хвост и фрагменты стеранового углеродного скелета молекулы 3-E-2-ДЕ и с 2-ГП- β -ЦД получен 1 комплекс со внешними структурными особенностями состава 1:2; 1 комплекс 3-ацетокси производного 20E с β -ЦД состава 1:1, 4 КВ D-пинитола с α -, β -, γ - и 2-ГП- β -ЦД в соотношениях 1:1; 2 механокомпозитов 20E с 2-ГП- β -ЦД и Na_2GA состава 1:10 подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ TOCSY, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ROESY, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC и $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBSC.

5. Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального *in vivo* биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксидизона с β -циклодекстрином в дозе 25 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью и превышает препарат сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раз, а комплексы 2-

дезоксизекдизона с α -, β -, γ -циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения.

Описание основных результатов.

1. Проведено системное фитохимическое исследование растений флоры Казахстана с применением хроматографических и спектральных методов анализа. Методами твердо-жидкостной экстракции, колоночной и тонкослойной хроматографии выделены и идентифицированы 4 фитозекдистероида (20-гидроксиэксдизон, 2-дезоксизекдизон, 2-дезоксиз-20-гидроксиэксдизон, 3-эпи-2-дезоксизекдизон) и D-пинитол. Структуры подтверждены методами ^1H и ^{13}C ЯМР (400–500 МГц), 2D COSY, HSQC, HMBC, ROESY, ИК-спектроскопии и PCA. Все эксперименты выполнены трёхкратно со статистической обработкой (критерий Стьюдента).

2. Оптимизирован процесс получения 20-гидроксиэксдизона из *Serratula coronata* L. Установлены рациональные параметры экстракции (температура 80°C, продолжительность 3 часа, фаза вегетации растения), обеспечивающие выход целевого соединения 2,9%. Количественное определение и контроль чистоты проводились методом ВЭЖХ (Agilent 1100), что подтвердило воспроизводимость и технологическую эффективность разработанного способа.

3. Разработана стратегия направленной химической модификации на основе теоретического прогнозирования. С применением виртуального биоскрининга PASS Online и квантово-химических расчетов методом DFT/B3LYP (базис 6-31G, программа GAUSSIAN 09) установлены особенности электронной структуры и реакционных центров молекул, что позволило обосновать выбор синтонов и направлений химической трансформации фитозекдистероидов.

4. Синтезировано 20 новых супрамолекулярных комплексов включения с циклодекстринами и Na_2GA . Получены комплексы с α -, β -, γ - и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином, а также механокомпозиты с 2-ГП- β -ЦД и динатриевой солью глицирризиновой кислоты. Стехиометрия комплексов (1:1 и 1:2) установлена методами 2D ЯМР (TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC). Показано увеличение водорастворимости: 1. для комплекса 20E - β -ЦД - более чем в 100 раз; 2. для комплекса с 2 - ГП- β -ЦД - в 3 раза.

5. Экспериментально подтверждена высокая биологическая активность синтезированных систем. По результатам *in vivo* биоскрининга установлено, что комплекс 3-эпи-2-дезоксизекдизона с β -циклодекстрином в дозе 25 мг/кг превышает по противовоспалительной активности препарат сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раза. Комплексы 2-дезоксизекдизона с α -, β - и γ -циклодекстринами проявляют активность, сопоставимую с препаратом сравнения. Также выявлена антирадикальная активность комплекса с γ -циклодекстрином, сопоставимая с бутилгидроксианизолом.

Научная новизна работы:

– впервые по результатам комплексного изучения *Silene brahuica* Boiss семейства *Caryophyllaceae* Juss, кроме мажорного экдистерона выделено и идентифицировано структурно схожее полигидроксилированное соединение – D-пинитол, обладающее гипогликемическим и антидиабетическим действием;

– впервые сочетанием современных методов математического моделирования биологической активности по программе PASS online и квантовой химии разработана новая стратегия по целенаправленной химической модификации фитозекдистероидов;

– впервые взаимодействием экистерона с α -, β -, γ и 2-ГП- β – циклодекстринами синтезированы новые водорастворимые композиты и установлено их строение. Методом ЯМР-спектроскопии установлено, что экистерон взаимодействует с циклодекстринами с образованием надмолекулярных комплексов включения стехиометрического состава при соотношении 1:1 и 1:2. Определено, что комплекс включения экистерона с β -циклодекстрином проявляет сравнительно высокую растворимость в воде в более 100 раз, чем исходный полиоксистероид;

– впервые на основе фитоэкистероидов 2-дезоксидезокси-20-гидроксиэкидизона, 2-дезоксидезоксиэкидизона, и редкого эписмера 3-эпи-2-дезоксидезоксиэкидизона и модифицированного синтона 2,3,22-ацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она синтезированы 20 новых супрамолекулярных комплексов включения и установлено их тонкое строение методами двумерных корреляции спектров ЯМР $^1\text{H} - ^1\text{H}$ TOCSY, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ROESY, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC и $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBSC;

– впервые на основе экистерона получены композиты с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином и динатриевой солью глицирризиновой кислоты и строение синтезированных комплексов установлено методом ЯМР-спектроскопии в дейтерированной воде. Установлено, что супрамолекулярный комплекс экистерона с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином проявляет 3-х кратную улучшенную растворимость в воде, чем исходное соединение;

– впервые путем супрамолекулярного взаимодействия D-пинитола с циклодекстринами синтезированы водорастворимые смешанные комплексы состава 1:1, строение которых изучено методом ЯМР-спектроскопии;

– по результатам биоскрининга синтезированных образцов выявлено, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксидезоксиэкидизона с β – циклодекстрином в дозе 25 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции и превышает по действию препарат сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раз, а комплексы включения 2-дезоксидезоксиэкидизона с α -, β - и γ - циклодекстринами в данной дозе обладают противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата сравнения;

– впервые определено антирадикальное свойство комплекса экистерона с γ -циклодекстрином, сравнимое с эффектом бутилгидроксианизола (ВНА).

Важность полученных результатов исследования. Научная значимость результатов заключается в расширении фундаментальных представлений о химическом составе и реакционной способности фитоэкистероидов растительного происхождения. Проведённые фитохимические исследования позволили углубить знания о распространённости и разнообразии фитоэкистероидов в растениях флоры Республики Казахстан и подтвердить перспективность изученных растительных объектов как источников биологически активных соединений. Полученные данные дополняют существующие сведения о природных стероидах и могут служить основой для дальнейших фундаментальных исследований в области химии природных соединений. Важным научным результатом является установление оптимальных условий извлечения 20-гидроксиэкидизона из *Serratula coronata* L., что имеет значение не только для практического получения целевого соединения, но и для развития методологии фитохимических исследований экистероидов. Предложенные подходы позволяют повысить эффективность

использования растительного сырья и обеспечивают воспроизводимость результатов.

Существенную научную значимость имеют результаты, связанные с применением методов квантово-химических расчётов и виртуального биоскрининга для прогнозирования реакционной способности и биологической активности фитоэкдистероидов. Полученные корреляции между электронным строением молекул, их пространственной организацией и проявляемой биологической активностью вносят вклад в развитие теоретических основ рационального дизайна биологически активных производных природных соединений. Особо важным является разработка и экспериментальная реализация стратегии направленной химической модификации фитоэкдистероидов с использованием супрамолекулярного комплексообразования.

Синтез и детальное исследование новых комплексов включения с циклодекстринами и динатриевой солью глицирризиновой кислоты позволили получить принципиально новые данные о характере межмолекулярных взаимодействий в системах «фитоэкдистероид – хозяин», что имеет существенное значение для развития супрамолекулярной химии природных соединений. Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что использование супрамолекулярного комплексообразования позволило существенно улучшить физико-химические свойства фитоэкдистероидов, прежде всего их водорастворимость и биодоступность, являющиеся ключевыми факторами для расширения возможностей их фармакологического применения. Выявленные супрамолекулярные комплексы, обладающие выраженной противовоспалительной активностью и превосходящие препараты сравнения, представляют интерес в качестве перспективной основы для создания новых лекарственных средств и фитопрепаратов.

Полученные в диссертационной работе результаты вносят вклад в формирование научных подходов к рациональному использованию природного растительного сырья и созданию на его основе эффективных и безопасных биологически активных соединений, а также могут быть использованы в дальнейших фундаментальных и прикладных исследованиях, при разработке технологических регламентов и в образовательном процессе при подготовке специалистов химического и фармацевтического профиля. Выполнение исследования в рамках грантовых проектов подтверждает актуальность и практическую направленность проведённой работы, а также её соответствие приоритетным направлениям развития химической и фармацевтической науки. Работа выполнялась в рамках грантовых проектов №1716-ГФ4 «Поиск новых природных источников и разработка способа получения субстанции стероидных препаратов» (2015–2017 гг., № гос. регистрации 0115 РК 00185) и AP05133718 «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» (2018–2020 гг., № гос. регистрации 0118 РК 00011).

Личный вклад автора диссертационной работы выражается в комплексной исследовательской деятельности: анализе литературных и патентных источников, проведении экспериментальных и расчетных исследований, а также интерпретации и обобщении полученных данных. На основании этих материалов автор подготовил научные статьи и тезисы докладов. В подготовке каждой публикации докторант активно участвовал: выполнял поиск литературы и патентов, выбирал

подходящий научный журнал, оформлял статьи, интерпретировал результаты и взаимодействовал с редакцией и рецензентами.

Основные положения, выводы и научные результаты диссертации были апробированы и обсуждались на международных и всероссийских конференциях, включая IX Всероссийскую научную конференцию «Химия и технология растительных веществ» (Москва, 2015), 23rd Conference on Isoprenoids (Минск, 2016), Всероссийскую конференцию с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), 12th и 13th International Symposiums on the Chemistry of Natural Compounds (Ташкент, 2017; Шанхай, 2019), а также Международную конференцию «Лекарственные препараты на основе природных соединений» (Ташкент, 2018) и отражены в 11 публикациях: 5 статей в изданиях, утвержденных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и образования МНВО РК; 4 статьи в зарубежных журналах с импакт-факторами (Q2, Q3 и Q4); 1 статья в специализированном журнале входящая в базу РИНЦ:

1. «Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins» <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.11.007> - Выделение 20 - гидроксизидона из растения *Silene wolgensis* Hornem Bess. ex. Spreng., идентификация, синтез супрамолекулярного комплекса включения с β -циклодекстрином и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином в различных стехиометрических соотношениях, установление тонкого строения полученной системы с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопией.

2. «Supramolecular complexes of 3-epi-2-deoxyecdysone with cyclodextrins and their anti-inflammatory activity» <https://doi.org/10.1134/S1070363219030095> - Хроматографическое исследование суммы эдистероидов полученные из *Acanthophyllum gypsophiloides* Regel., извлечение 3-эпи-2-дезоксизидона, супрамолекулярное взаимодействие молекулы с β -, 2-гидроксипропил- β -циклодекстринами, интерпретирование полученных данных ЯМР-спектроскопии, установление взаимодействия рецепторов молекулы гостя-хозяин с помощью 2D ЯМР.

3. «Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with β -Cyclodextrin and Its Biological Activity» <https://doi.org/10.1134/S1070363220120075> - Синтез триацетата 20-гидроксизидона, хроматографическое разделение реакционной смеси, перекристаллизация полученного образца, подготовка кристаллов для рентгено-структурного анализа, синтез супрамолекулярного комплекса включения с β -циклодекстрином, изучение процесса комплексообразования и отнесения протонных и углеродных сигналов методом ЯМР-спектроскопии.

4. «Synthesis, NMR Spectroscopic Study of α -, β - and γ -Cyclodextrin Inclusion Complexes of 2-Deoxyecdysone and Their Anti-inflammatory Activity» DOI:10.6060/mhc200602t – Колоночная хроматография спиртового экстракта *Silene wolgensis* Hornem Bess. ex Spreng., извлечение 2-дезоксизидона, синтез комплексов включения с α -, β - и γ -циклодекстринами, интерпретирование данных ЯМР-спектроскопии, сбор материалов для оформления статьи в журнал.

5. «Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of the supramolecular complex of 3-EPI-2-deoxyecdysone and prospects for its medical application» <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106952> - синтез комплекса включения 3-эпи-2-дезоксизидона, препаративная наработка образцов супрамолекулярных систем для передачи в лабораторию фармакологии для исследования противовоспалительной и анальгетической активности. Сбор материалов для

оформления статьи, переписка с редакцией, ответы рецензентам на предложения и замечания по рукописи.

6. «Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from *Serratula coronata* L. by varying the extraction methods and growth phases» <https://doi.org/10.31489/2018CH2/45-50> - Культивация серпухи венценосной на территории Ботанического сада г. Караганда, сбор растительной биомассы в различных фазах цветения растения, экстракция серпухи с использованием различных технологических методов, хроматографический анализ полученных экстрактов на наличие 20-гидроксиэкдизона, статистическая обработка полученных результатов, оформление статьи.

7. «Preparation and Physicochemical Properties of Supramolecular Complexes of Ecdysterone» DOI: 10.14258/jcprm.20230412999 – Синтез комплекса включения, механокомплексной системы 20-гидроксиэкдизона с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином и динатриевой солью глицирризиновой кислотой. Исследование процесса комплексобразования методом двумерной ЯМР-спектроскопии, изучение сигналов и спин-спинового взаимодействия между молекулами субстрата и клатрата. Исследование водорастворимости полученных образцов с использованием межфазного растворения с применением метода ВЭЖХ.

Основные положения, выводы и научные результаты диссертации докладывались и обсуждались на международных конференциях:

1. Complexes of 20-Hydroecdysone with α -, β - and γ -Cyclodextrins - 23rd Conference on Isoprenoids (Minsk, Belarus) – Впервые проведен синтез комплекса включения 20-гидроксиэкдизона с циклодекстринами, идентифицирована структура комплекса с помощью ЯМР – спектроскопии.

2. The study of antioxidant activity of ecdysterone inclusion complexes with α -, β - and γ -cyclodextrins –Tashkent, 2017. – Проведено исследование антиоксидантной и антирадикальной активности полученных комплексов.

3. Исследование пространственного строения 2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она. -Ташкент, -2018. – Исследовано пространственное строение триацетата 20-гидроксиэкдизона методом РСА.

4. Квантово-химический DFT-подход к изучению фитоэкдистероидов-синтонов для региоселективных модификаций. - Ташкент, -2018. – Исследованы торсионные и валентные углы стероидного остова и реакционных центров с применением современных квантово-химических расчетов.

5. Synthesis, structure and bioactivity of a new water-soluble 20-hydroxyecdysone derivative. Shanghai, - 2019. – Изучение водорастворимости и биодоступности полученных комплексов как готовая инкапсулированная лекарственная форма.

Автором самостоятельно разработаны экспериментальные схемы выделения, модификации и супрамолекулярного комплексобразования фитоэкдистероидов, выполнена интерпретация спектральных данных и проведена оценка биологической активности полученных соединений.