

УДК 615.22:547.789].07

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9923>

ФАРМАКОФОРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РЯДУ 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ (4-МЕТИЛ/R-ФЕНІЛ-3H-ТІАЗОЛ-2-ІЛІДЕН)-R¹-ФЕНІЛ/ЦИКЛОГЕКСИЛ-АМІНІВ ІЗ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ

I. В. Драпак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

iradrapak@ukr.net

Мета роботи. Фармакофорне моделювання для ряду 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/R-феніл-3H-тіазол-2-іліден)-R¹-феніл/циклогексил-амінів із встановленими кардіопротекторними властивостями.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були 3,5-дизаміщені похідні (4-метил/R-феніл-3H-тіазол-2-іліден)-R¹-феніл/циклогексил-амінів із встановленою кардіопротекторною активністю. Фармакофорне моделювання проводили в програмному середовищі для обчислювальних хімічних досліджень Molecular Operating Environment (MOE) версії 2007.09. У даному дослідженні використовували силове поле MMFF94x, оптимізацію геометрії конформерів проводили методом стохастичного пошуку.

Результати й обговорення. У процесі фармакофорного моделювання розроблено 8 моделей, які характеризуються різним складом та координатами фармакофорних центрів, а також точністю класифікації. У всіх моделях ключову роль відіграють наявні в активних молекулах акцептори водневого зв'язку та гідрофобні області. Створена фармакофорна модель містить дві пари фармакофорних центрів, які знаходяться на протилежних краях та однієї гідрофобної області розташованої біля центру фармакофора. Кожна з цих пар сформована з близько розташованих (відстані 2,85 та 3,79 Å відповідно) гідрофобного фармакофорного центру та проекції донора водневого зв'язку.

Висновки. Проведене фармакофорне моделювання ряду 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/R-феніл-3H-тіазол-2-іліден)-R¹-феніл/циклогексил-амінів з дослідженими *in vivo* кардіопротекторними властивостями дало змогу виділити можливий фармакофор, що складається із трьох гідрофобних областей та двох проекцій акцепторів водневого зв'язку. Точність класифікації активних та неактивних сполук даною моделлю становить 0,73. На основі аналізу узгодженої з фармакофорною моделлю конформації сполуки з найбільшою кардіопротекторною активністю висунуто гіпотезу про участь ацетильної групи, іміно-групи та можливо дистального атома Нітрогену піперазинового фрагменту у взаємодії з амінокислотами – донорами Гідрогену біомішені. Подальші дослідження потрібні для ідентифікації біомішені, відповідальної за прояв кардіопротекторних властивостей. Одержана фармакофорна модель буде в подальшому використовуватись для *in silico* скринінгу молекулярних баз даних з метою ідентифікації віртуальних хітів та цілеспрямованого пошуку нових кардіопротекторів.

Ключові слова: фармакофорне моделювання; 3,5-дизаміщені похідні (4-метил/R-феніл-3H-тіазол-2-іліден)-R¹-феніл/циклогексил-амінів; кардіопротекторна активність.

Вступ. Фармакофорне моделювання є сучасною стратегією пошуку нових біологічно активних сполук [1]. Пошук нових хімічних структур, здатних виявляти специфічну біологічну дію, є комплексною проблемою, що потребує використання сучасних методів молекулярного моделювання. У разі, якщо біомішень, з якою взаємодіють молекули з підтвердженою активністю *in vitro* або *in vivo*, не відома, моделювання фармакофора та наступний фармакофорний скринінг є одним із найкращих способів для ідентифікації віртуальних хітів для їх подальшого синтезу і дослідження [2].

Згідно із визначенням IUPAC, фармакофор – сукупність стеричних (просторових) та електронних властивостей, які необхідні для забезпечення оптимальної взаємодії із біологічною мішенню із наступним запуском чи блокуванням її біологічної функції.

Просторове розміщення і типи цих властивостей (а це і є фармакофорна модель) визначаються використовуючи уже наявну інформацію щодо біологічної активності ряду сполук [3]. При цьому метод фармакофорного моделювання спирається на припущення, що саме ті стеричні та електронні властивості, які є спільними для активних молекул і водночас є відсутніми у неактивних, можуть брати участь у взаємодії активних сполук з відповідною біомішенню. При цьому важливо, щоб усі активні молекули зв'язувались із біомішенню однаковим чином, адже тільки тоді можна говорити про певний спільний фармакофор. Тому фармакофорне моделювання частіше застосовують саме для невеликих наборів структурно схожих сполук [3].

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були 3,5-дизаміщені похідні 4-метил/R-феніл- (3H-тіазол-

Синтез біологічно активних сполук
Synthesis of biologically active compounds

2-іліден)-R¹-феніл/циклогексил-амінів синтезовані за методом Ганча [4], загальна хімічна структура яких подана на рисунку 1. Як показники кардіопротекторної активності досліджуваних сполук використовували нормовану максимальну швидкість фази скорочення

ізолюваних кілець грудного відділу щурів в умовах гіпоксії (табл. 1). Дослідження проводили на статевозрілих самицях щурів масою (267±11,2) г, що утримувались на стандартному раціоні ПП «Біомодель сервіс» з вільним доступом до їжі та води. Всі

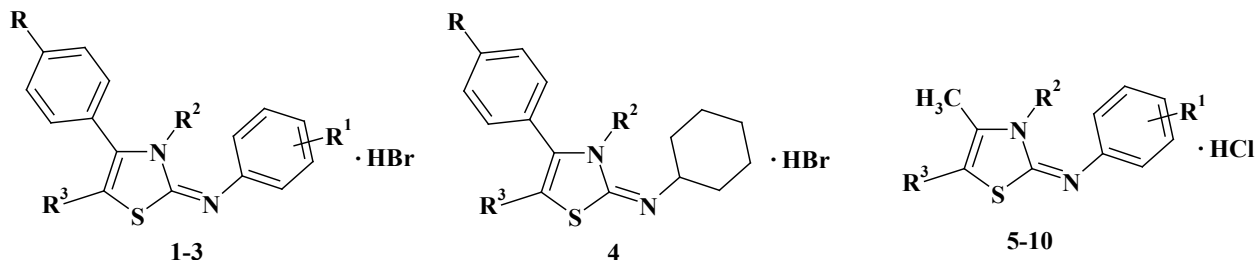
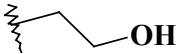
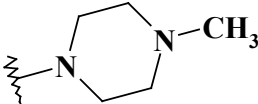


Рис. 1. Загальна хімічна структура досліджуваних сполук.

Таблиця 1. Кардіопротекторна активність 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/R-феніл-3H-тіазол-2-іліден)-R¹-феніл/ циклогексил-амінів

№ сполуки	R	R ¹	R ²	R ³	Нормована максимальна швидкість фази скорочення на гіпоксію
1	2	3	4	5	6
1	OCH ₃	2,5-(CH ₃) ₂		H	0,041
2	OCHF ₂	4-OCH ₃		H	0,386
3	OCH ₃	4-OCHF ₂		CH ₃	0,086
4	Cl	-		H	0,037
5	-	H		CH ₃ CO	0,035
6	-	4-OCH ₃		CH ₃ CO	0,027
7	-	2-CH ₃		CH ₃ CO	0,087
8	-	4-CH ₃		COOC ₂ H ₅	0,081

1	2	3	4	5	6
9	–	2,3-(CH ₃) ₂		COOC ₂ H ₅	0,061
10	–	4-OCH ₃		COOC ₂ H ₅	0,093

експериментальні дослідження здійснювали згідно з Європейською конвенцією із захисту тварин (1986), «Положенням про використання тварин в біомедичних дослідженнях» (1989). В експерименті моделювали патологічний стан гіпоксії, щоб проаналізувати, як впливають досліджувані сполуки на швидкість розвитку гіпоксичного скорочення ізольованих кілець грудного відділу щурів. Значення активності знаходились у діапазоні від 0,027 до 0,093 с. Сполуки, при дії яких нормована максимальна швидкість фази скорочення в умовах гіпоксії не перевищувала 0,038 с, вважали біологічно активними.

Фармакофорне моделювання проводили в програмному середовищі для обчислювальних хімічних досліджень Molecular Operating Environment (MOE) версії 2007.09 [5]. У даному дослідженні використовували силове поле MMFF94x, оптимізацію геометрії конформерів проводили методом стохастичного пошуку [6].

Результати й обговорення. Використовувана підпрограма пошуку фармакофора при фармакофорному моделюванні працює за багатокроковим алгоритмом [5].

Для досліджуваної бази сполук – похідних імінотіазолів спочатку проведено у силовому полі MMFF94x генерування наборів можливих стійких конформерів. Оптимізацію геометрії конформерів проводили методом стохастичного пошуку. Зазначений метод створення конформацій полягає у виконанні випадкових поворотів кожного доступного для обертання зв'язку із кроком у 30°, і подальшою градієнтною мінімізацією енергії отриманої структури, яка зупиняється при досягненні коренем середньоквадратичного відхилення градієнту (RMS gradient) значення, меншого від 0.001 [6]. Конформери, енергія яких перевищувала мінімальне знайдене значення для даної молекули більш ніж на 7 ккал/моль, визначали як енергетично невідповідні. Ймовірністю існування таких конформерів в умовах біологічної системи можна знехтувати, тому вони автоматично вилучались із баз.

Надалі для кожного конформера генерувались координати наявних потенційних фармакофорних центрів відповідно до їх видів: донорів та акцепторів водневих зв'язків, гідрофобних областей, ароматичних циклів тощо. Насамкінець здійснювали поетапний автоматичний пошук фармакофорних моделей. Цей

процес складався з побудови усіх попарних комбінацій потенційних фармакофорних центрів, спільних для усіх активних сполук, та наступного удосконалення цих комбінацій послідовним підбором і додаванням третього, четвертого та п'ятого фармакофорних центрів за умови, що внесення нового фармакофорного центру покращує точність класифікації сполук на активні та неактивні розробленою фармакофорною моделлю. Крім точності моделі, аналізували також такий параметр, як ступінь взаємного перекриття активних сполук. Чим вищими є значення цього показника, тим більші просторові збіги конформацій активних сполук. Останні – необхідна передумова для того, щоб зв'язування досліджуваних активних сполук з біомішенню проходило однаково для них способом.

У процесі фармакофорного моделювання розроблено 8 моделей, які характеризуються різним складом та координатами фармакофорних центрів, а також точністю класифікації. У всіх моделях ключову роль відіграють наявні в активних молекулах акцептори водневого зв'язку та гідрофобні області. Параметри розроблених фармакофорних моделей наведено у таблиці 2.

Критерієм вибору кращої фармакофорної моделі є її точність. За умови однакової точності перевага надається тим моделям, що демонструють кращий ступінь взаємного перекриття активних сполук (безрозмірна величина, що характеризує ступінь просторової близькості тих конформацій активних сполук, які узгоджуються із фармакофорною моделлю). Найбільша точність, якої вдалося досягти у даному дослідженні, становила 0,73, що є достатнім для практичного застосування з метою скринінгу. Відповідна фармакофорна модель (№ 1 у таблиці 2) складається із трьох гідрофобних ділянок та двох проєкцій акцептора водневого зв'язку (рис. 2). Під проєкцією акцептора водневого зв'язку область з підвищеною електронною густиною (поблизу потенційних донорів електронної пари), при потрапленні в яку атомів Гідрогену біомішені з достатнім додатним парціальним зарядом утвориться водневий зв'язок.

Створена фармакофорна модель містить дві пари фармакофорних центрів, які знаходяться на протилежних краях та однієї гідрофобної області розташованої біля центру фармакофора. Кожна з цих пар

Таблиця 2. Характеристики розроблених фармакофорних моделей для виявлення та скринінгу кардіопротекторної дії серед 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/*R*-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-*R*¹-феніл/циклогексил-амінів

№	Кількість фармакофорних центрів	Перелік фармакофорних центрів	Ступінь взаємного перекриття активних сполук	Точність класифікації
1	5	Три гідрофобні області та дві проєкції акцепторів водневого зв'язку	2,17	0,73
2	4	Ароматичне кільце, дві гідрофобні області та одна проєкція акцептора водневого зв'язку	2,84	0,64
3	5	Три гідрофобні області та дві проєкції акцепторів водневого зв'язку	2,24	0,64
4	4	Одне ароматичне кільце, дві гідрофобні області та одна проєкція акцептора водневого зв'язку	3,12	0,55
5	4	Одне ароматичне кільце, три гідрофобні області	3,06	0,55
6	5	Три гідрофобні області та дві проєкції акцепторів водневого зв'язку	2,75	0,55
7	4	Дві гідрофобні області та дві проєкції акцепторів водневого зв'язку	2,65	0,55
8	4	Три гідрофобні області та одна проєкції акцепторів водневого зв'язку	2,46	0,55

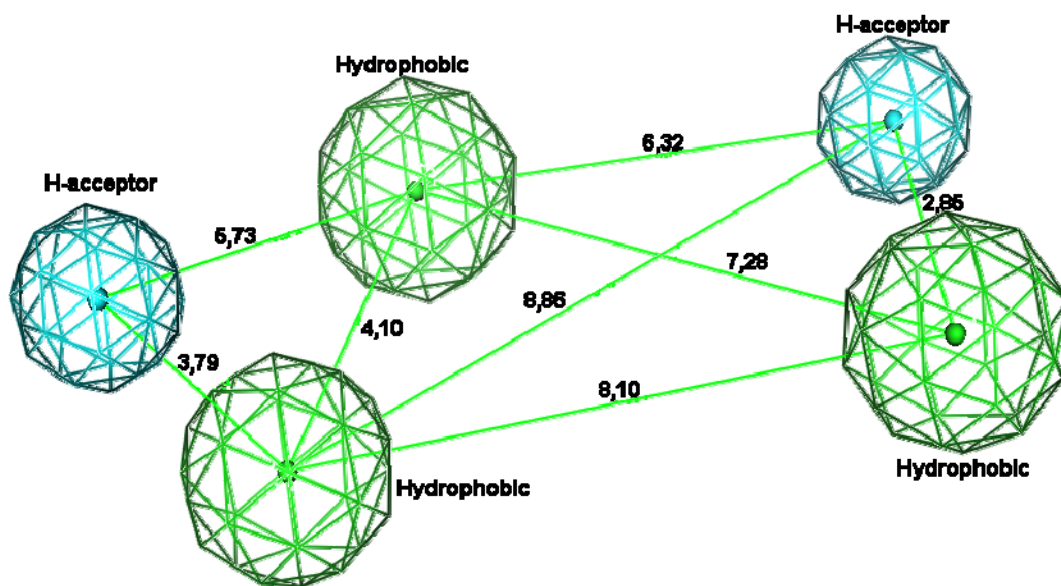


Рис. 2. Схема розробленої фармакофорної моделі. Числами позначено відстані між відповідними фармакофорними центрами в Å.

сформована з близько розташованих (відстані 2,85 та 3,79 Å відповідно) гідрофобного фармакофорного центру та проєкції донора водневого зв'язку. Геометрія та взаємне просторове розташування фармакофорних центрів у моделі розкриті у вигляді трьох проєкцій на рисунку 3. Так, фармакофорна модель характеризується дещо видовженою формою за віссю абсцис. Площина, сформована гідрофобними об-

ластями, включає також і одну з проєкцій донора водневого зв'язку.

Аналіз розташування активних сполук у розробленій фармакофорній моделі дозволяє сформулювати деякі гіпотези щодо можливих шляхів взаємодії цих сполук з біомішенню. Так, ми провели дослідження геометрії сполуки **6**, що володіє найбільшим кардіопротекторним ефектом у досліджуваному ряді, у

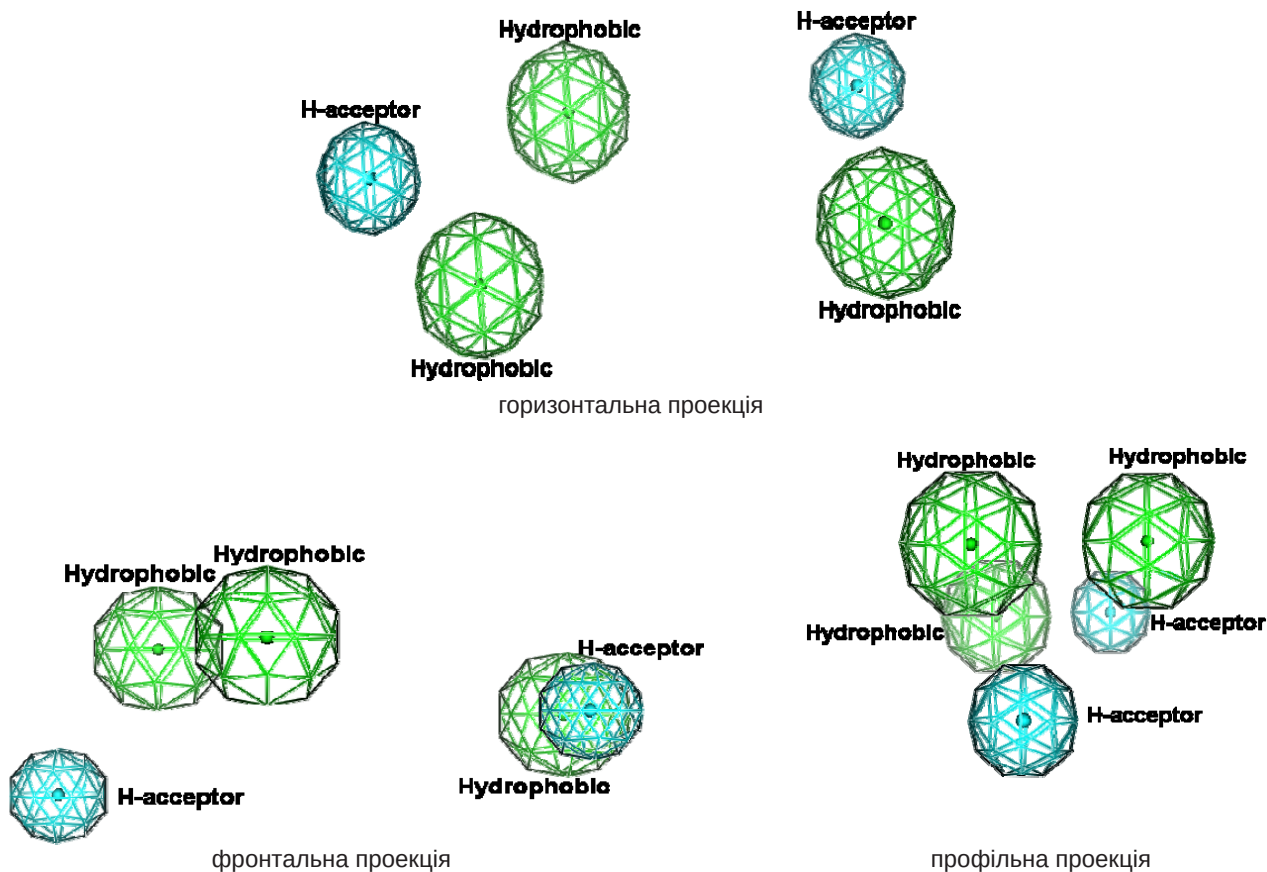


Рис 3. Геометрія фармакофорної моделі у трьох проекціях.

найкраще узгоджений з фармакофорною моделлю конформації (рис. 4). Зокрема, виявлено, що одна пара фармакофорних центрів «гідрофобна область+проекція донора водневого зв'язку» збігається із ацетильним фрагментом у 5-у положенні тiazольного ядра, тоді як інша пара сформована з N-метилпіперазинового фрагменту у 3-му положенні гетероциклу та проекції, де донором електронної

пари виступає атом Нітрогену, приєднаний до 2-го положення тiazольного ядра подвійним зв'язком. Слід зазначити, що остання проекція донора водневого зв'язку фармакофорної моделі знаходиться у області з підвищеною електронною густиною, де донорами електронної пари для водневого зв'язку можуть виступати як уже вказаний атом Нітрогену біля 2-го положення тiazольного ядра, так і дистальний

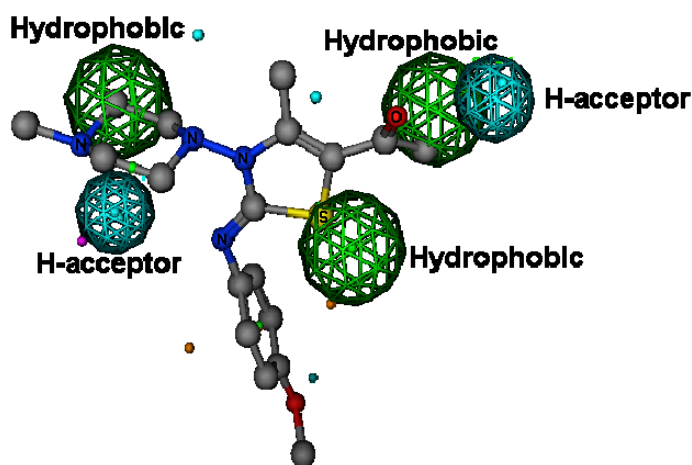


Рис. 4. Сполука 6 в узгодженій з фармакофорною моделлю конформації.

атом Нітрогену піперазинового циклу, що може сприяти більш стійкому зв'язуванню з біомішенню за рахунок резонансу двох конкуруючих продуктів взаємодії. Центральна ж гідрофобна область фармакофорної моделі зайнята атомом Сульфуру безпосередньо самого тіазольного ядра. Таким чином, можна висунути гіпотезу про можливі шляхи приєднання сполуки **6** до біомішені за рахунок взаємодії ацетильної групи, іміно-групи та можливо дистального атома Нітрогену піперазинового фрагменту із амінокислотами-донорами Гідрогену, такими як аргініном, триптофаном, аспарагіною або глутаміною кислотою та ін. Гідрофобні області сполуки **6** в позиціях, визначених фармакофорною моделлю, можуть розташовуватись у відповідних гідрофобних ділянках активного сайту біомішені та сприяти більшій афінності.

Висновки. 1. Проведене фармакофорне моделювання для ряду 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/*R*-феніл-3*H*-тіазол-2-иліден)-*R*¹-феніл/циклогексил-амінів з дослідженими кардіопротекторними властивостями *in vivo* дало змогу виділити можливий фар-

макофор, що складається із трьох гідрофобних областей та двох проекцій акцепторів водневого зв'язку. Точність класифікації активних та неактивних сполук даною моделлю становить 0,73.

2. На основі аналізу узгодженої з фармакофорною моделлю конформації сполуки з найбільшою кардіопротекторною активністю висунуто гіпотезу про участь ацетильної групи, іміно-групи та можливо дистального атома Нітрогену піперазинового фрагменту у взаємодії з амінокислотами-донорами Гідрогену біомішені. Подальші дослідження потрібні для ідентифікації біомішені, відповідальної за прояв кардіопротекторних властивостей.

3. Одержана фармакофорна модель буде в подальшому використовуватись для *in silico* скринінгу молекулярних баз даних із метою ідентифікації віртуальних хітів та цілеспрямованого пошуку нових кардіопротекторів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

ФАРМАКОФОРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЯДА 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (4-МЕТИЛ/*R*-ФЕНИЛ-3*H*-ТИАЗОЛ-2-ИЛИДЕН)-*R*¹-ФЕНИЛ/ЦИКЛОГЕКСИЛ-АМИНОВ С КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И. В. Драпак

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
iradrapak@ukr.net

Цель работы. Фармакофорное моделирование для ряда 3,5-дизамещенных производных (4-метил/*R*-феніл-3*H*-тіазол-2-иліден)-*R*¹-феніл/циклогексил-амінов с установленной кардиопротекторной активностью.

Материалы и методы. Объектами исследования были 3,5-дизамещенные производные (4-метил/*R*-феніл-3*H*-тіазол-2-иліден)-*R*¹-феніл/циклогексил-амінов с установленной кардиопротекторной активностью. Фармакофорное моделирование проводили в программной среде для вычислительных химических исследований Molecular Operating Environment (MOE) версии 2007.09. В данном исследовании использовали силовое поле MMFF94x, оптимизацию геометрии конформеров проводили методом стохастического поиска.

Результаты и обсуждение. В процессе фармакофорного моделирования разработано 8 моделей, которые характеризуются различным составом и координатами фармакофорных центров, а также точностью классификации. Во всех моделях ключевую роль играют имеющиеся в активных молекулах акцепторов водородной связи и гидрофобные области. Созданная фармакофорная модель содержит две пары фармакофорных центров, которые находятся на противоположных краях и одной гидрофобной области, расположенной у центра фармакофора. Каждая из этих пар сформирована из близко расположенного (расстояния 2,85 и 3,79 Å соответственно) гидрофобного фармакофорного центра и проекции донора водородной связи.

Выводы. Проведенное фармакофорное моделирование для ряда 3,5-дизамещенных производных (4-метил/*R*-феніл-3*H*-тіазол-2-иліден)-*R*¹-феніл/циклогексил-амінов с установленной кардиопротекторной активностью позволило выделить возможный фармакофор, состоящий из трех гидрофобных областей и двух проекций акцепторов водородной связи. Точность классификации активных и неактивных соединений данной модели составляет 0,73. На основе анализа согласованной с фармакофорной моделью конформации соединения с наибольшей кардиопротекторной активностью выдвинута гипотеза об участии ацетильной группы, имино-группы и возможно дистального атома азота пиперазинового фрагмента во взаимодействии с аминокислотами-донорами водорода биомішені. Дальнейшие исследования необходимы для идентификации биомішені, ответственного за проявление кардиопротекторных свойств. Полученная фармакофорная модель будет в дальнейшем использоваться для *in silico* скрининга молекулярных баз данных с целью идентификации виртуальных хитов и целенаправленного поиска новых кардиопротекторов.

Ключевые слова: фармакофорные моделирования; 3,5-дизамещенные производные (4-метил/*R*-фенил-3*H*-тиазол-2-илиден)-*R*¹-фенил/циклогексил-аминов; кардиопротекторная активность.

PHARMACOPHORE MODELING OF 3,5-DISUBSTITUTED DERIVATIVES OF (4-METHYL/*R*-PHENYL-3*H*-THIAZOL-2-YLIDENE)-*R*¹-PHENYL/CYCLOHEXILAMINES WITH CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY

I. V. Drapak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
iradrapak@ukr.net

The aim of the work. Pharmacophore modeling for 3,5-disubstituted derivatives of (4-methyl/*R*-phenyl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-*R*¹-phenyl/cyclohexilamines with established cardioprotective activity.

Materials and Methods. The 3,5-disubstituted derivatives of (4-methyl/*R*-phenyl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-*R*¹-phenyl/cyclohexilamines with established cardioprotective activity were objects of the study. The Molecular Operating Environment (MOE) version 2007.09 was used for pharmacophore simulations. The force field MMFF94x was used in the modeling. The geometry optimization of the conformers was carried out by a stochastic search method.

Results and Discussion. The 8 models were developed and characterized by different composition, accuracy of classification and coordinates of pharmacophore centers. The presence of hydrogen bond acceptors and hydrophobic regions in the active molecules play a key role in all models. The established pharmacophore model contains two pairs of pharmacophore centers located on opposite edges and one hydrophobic region located near the center of the pharmacophore. Each of these pairs is formed from closely spaced (2.85 and 3.79 Å distances respectively) of the hydrophobic pharmacophoric center and the projection of a hydrogen bond donor.

Conclusions. The possible pharmacophore which consists of three hydrophobic regions and two projections of hydrogen bond acceptors was identified in the pharmacophore modeling for 3,5-disubstituted derivatives of (4-methyl/*R*-phenyl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-*R*¹-phenyl/cyclohexilamines with investigated *in vivo* cardioprotective properties. The accuracy of the classification of active and inactive compounds by this model is 0.73. The hypothesis about the participation of the acetyl group, the imino group and possibly the distal Nitrogen atom of piperazine moiety in conjunction with the amino acids – hydrogen exchange biotargets was advanced on the basis of the analysis of the compound conformation with the highest cardioprotective activity. The resulting pharmacophore model will be further used for *in silico* screening molecular databases to identify virtual hits and purposefully search for new cardioprotectors.

Key words: pharmacophore modeling; polysubstituted thiazole derivatives; cardioprotective activity.

Список літератури

1. Pharmacophore approaches in protein kinase inhibitors design / S. A. Starosyla, G. P. Volynets, V. G. Bdzhola [et al.] // World J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 162–173.
2. Pharmacophorebased virtual screening versus docking-based virtual screening: a benchmark comparison against eight targets / Z. Chen, H. L. Li, Q. J. Zhang [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2009. – Vol. 30 (12). – P. 1694–1708.
3. Koes D. R. Pharmacophore modeling: methods and applications / D. R. Koes // Computer-Aided Drug Discovery. Methods in Pharmacology and Toxicology. Humana Press, New York, NY. 2015. – P. 167–188. DOI 10.1007/7653_2015_46
4. Synthesis of 2-(4-aryl(adamantyl)-2-phenyliminothiazol-3-yl)-ethanol derivatives and prediction of their biological activity / H. O. Yeromina, I. V. Drapak, L. O. Perekhoda [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 64–70.
5. Chemical Computing Group Inc. MOE 2007.09 (Molecular Operating Environment software). – URL: <http://www.chemcomp.com>.
6. Зіменковський Б. С. Моделювання можливої фармакофорної групи 4-тіазолідинонів з протипухлинною активністю / Б. С. Зіменковський, О. Т. Девіняк, Р. Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10, Вип. 4(40). – С. 76–82.

References

1. Starosyla SA, Volynets GP, Bdzhola VG, Go lub AG, Yarmoluk SM. Pharmacophore approaches in protein kinase inhibitors design. World J Pharmacol. 2014; 3(4): 162-73.
2. Chen Z, Li HL, Zhang QJ, Bao XG, Yu KQ, Luo XM, Zhu WL, Jiang HL. Pharmacophorebased virtual screening versus docking-based virtual screening: a benchmark comparison against eight targets. Acta Pharmacol Sin. 2009;30(12): 1694-708.
3. Koes DR. Pharmacophore modeling: methods and applications. Computer-Aided Drug Discovery. Methods in Pharmacology and Toxicology. Humana Press, New York, NY.2015:167-188. DOI 10.1007/7653_2015_46
4. Yeromina HO, Drapak IV, Perekhoda LO, Yaremenko VD, Demchenko AM. Synthesis of 2-(4-aryl(adamantyl)-2-phenyliminothiazol-3-yl)-ethanol derivatives and prediction of their biological activity. Der Pharma Chemica. 2016;8(3): 64-70.

5. Chemical Computing Group Inc. MOE 2007.09 (Molecular Operating Environment software). Available at: <http://www.chemcomp.com>.

6. Zimenkovskiy BS, Deviniak OT, Lesyk RB. [Modeling of a possible pharmacophoric group of 4-thiazolidinones with antitumor activity]. Zhurn orhan i farmats khimii. 2012;10,4(40): 76-82. Ukrainian.

Надійшла до редакції / Received: 18.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 18.03.2019

Відомості про авторів:

Драпак І.В. – канд. фармац. н., доц. каф. загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: iradrapak@ukr.net, ORCID 0000-0002-6830-2908

Information about authors:

Drapak I.V. – PhD (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: iradrapak@ukr.net, ORCID 0000-0002-6830-2908