



Огляди

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14868>

УДК 615.014:615.03:615.2:004.4

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN SILICO* ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК

О. Г. Загричук, Ю. О. Матящук, В. В. Коржовська, І. І. Мілян, Д. О. Польовий, А. Є. Демид, Г. Я. Загричук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

zagrichuk@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
30.05.2024

Після доопрацювання / Revised:
10.07.2024

Прийнято до друку / Accepted:
17.07.2024

Ключові слова:

молекулярний докінг;
дослідження *in silico*;
віртуальний скринінг;
афінність;
міжмолекулярна взаємодія;
сайт зв'язування;
ліганд.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Здійснити огляд й проаналізувати комп'ютерні програми, програмні пакети та бази даних, які доцільно використати для проведення досліджень *in silico* з метою прогнозування фармакокінетичних властивостей та пошуку біологічно активних сполук.

Матеріали і методи. Загальнонауковий метод аналізу та синтезу англomовних наукових статей, опублікованих упродовж останнього десятиріччя, з використанням баз даних «PubMed», «Google Scholar», «Elsevier», «ResearchGate»; методи систематизації, узагальнення та порівняльного аналізу баз даних комп'ютерних програм, програмних пакетів та даних для проведення досліджень *in silico*; абстрактно-логічний метод використано при формуванні висновків.

Результати й обговорення. У статті описано використання комп'ютерних програм, програмних пакетів та баз даних для проведення досліджень *in silico* – методів досліджень за допомогою комп'ютера або комп'ютерної симуляції, для застосування яких доцільно враховувати молекулярні механізми перебігу захворювання, пошук та аналіз біологічних мішеней для запропонованих лігандів, розрахунок фармакокінетичних параметрів, ідентифікацію сайтів метаболізму лігандів, моделювання міжмолекулярної взаємодії з метою визначення найкращої афінності ліганду з мішенню, що в цілому приводить до скорочення часових, фінансових та людський затрат під час пошуку біологічно активних сполук. Завдяки молекулярному докінгу можна прогнозувати ефективність взаємодії ліганд-мішень на молекулярному рівні, а інші методи дослідження *in silico* дозволяють окреслювати взаємозв'язки «структура-активність» (SAR-, QSAR-аналіз). Досягнення останніх років у галузі хемоінформатики дозволили дослідникам використовувати комп'ютерні програми, програмні пакети та бази даних, які знаходяться у вільному доступі, для моделювання типів міжмолекулярних взаємодій, розрахунку енергії зв'язування, площі поверхні молекули, значень показників гідрофільності, ліпофільності, лікоподібності тощо.

Висновки. Дослідження *in silico* – це реальний інструмент для пошуку нових біологічно активних сполук, прогнозування поліфармакології та побічних реакцій для вже схвалених ліків, дослідження небажаної фармакокінетики та токсичності, для ефективного використання якого доцільно застосовувати

певні алгоритми, що складаються з наступних кроків: 1) вибір захворювання та ідентифікація мішені для біологічно активних сполук (target identification and validation); 2) дослідження природи та структури діючих речовин лікарських засобів (ЛЗ) та скринінговий аналіз сполук для виявлення нових сполук (Hit discovery) через високопродуктивний скринінг (HTS) або методи *in silico*, зокрема, віртуальний скринінг (VS); 3) моделювання лігандів із урахуванням властивостей ADME/Tox (Lead optimisation); 4) вибір цільового рецептора, його підготовка до дослідження *in silico*, вибір сайту зв'язування ліганду з рецептором; 5) пошук у базах даних хімічних сполук, ЛЗ, їх модифікація або віртуальне моделювання ліганду з урахуванням дескрипторів лікоподібності; 6) аналіз результатів взаємодії лігандів із рецептором, візуалізація результатів молекулярного докінгу.

Вступ. Дослідження *in silico* направлені на цілеспрямований пошук біологічно активних сполук, що включає структурну подібність до існуючих лікарських засобів (ЛЗ), проведення молекулярного докінгу з метою встановлення найкращих енергій зв'язування ліганд-рецепторного комплексу, комп'ютерне прогнозування біологічної активності нових сполук, встановлення взаємозв'язків «структура-дія» (SAR-, QSAR-аналіз); оволодіння сучасними технологіями віртуального скринінгу та дизайну віртуального фармакологічного експерименту з метою розробки та дослідження нових активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) на основі використання основних понять і теоретичних основ хемоінформатики.

Молекулярний докінг (або молекулярне стикування) – це метод молекулярного моделювання, який дозволяє передбачити найбільш вигідну конформацію молекули для утворення стійкого ліганд-рецепторного комплексу.

Вихідними даними для проведення молекулярного докінгу виступають тривимірні структури рецептора (білка, ДНК, РНК тощо) і ліганду (хімічної структури молекули-біологічно активної сполуки), взаємне розташування яких моделюється в процесі молекулярного стикування. Результатом такого моделювання є встановлення конформації і місця розташування ліганду в структурі рецептора, що відповідає мінімуму вільної енергії системи. Під час проведення докінгу здійснюються операції, при яких для ліганду змінюється розташування відносно рецептора, безперервно обчислюючи енергію взаємодії між ними при різних орієнтаціях та конформаціях ліганду, поступово встановлюючи найвигідніший енергетичний стан. При даних обчисленнях найчастіше враховують кулонівські та вандерваальсові взаємодії між атомами молекул. Отримані дані використовуються для передбачення сил асоціації або спорідненості між двома молекулами [1, 2].

В той же час, при аналізі бібліотеки готових речовин або проведенні віртуального скринінгу біологічно активних сполук, необхідно враховувати значення фармакокінетичних параметрів, показників токсич-

ності, прогнозування утворення можливих метаболітів, у тому числі й токсичних.

Мета роботи. Здійснити огляд та проаналізувати комп'ютерні програми, програмні пакети та бази даних, які доцільно використати для проведення досліджень *in silico* з метою прогнозування фармакокінетичних властивостей та пошуку біологічно активних сполук.

Матеріали і методи. Застосовано загальнонауковий метод аналізу та синтезу для англomовних наукових статей, опублікованих впродовж останнього десятиріччя, з використанням баз даних «PubMed», «Google Scholar», «Elsevier», «ResearchGate». Також використано методи систематизації, узагальнення та порівняльного аналізу баз даних комп'ютерних програм, програмних пакетів та даних для проведення досліджень *in silico* як основи комп'ютерного проектування (відкриття) лікарських засобів (Computer Aided Drug Discovery (CADD)) [3]: RCSB PDB (Protein Data Bank) (<https://www.rcsb.org/>), PDBe (Protein Data Bank in Europe) (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>); PDBj (Protein Data Bank Japan) (<https://pdbj.org/>); UniProt (<https://www.uniprot.org/>), Chemdraw, HyperChem, Marvin JS (<https://marvinjs-demo.chemaxon.com/latest/editorws.html>), AKOS (<http://akoscompounds.de/akoswebrequest/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); SIDER (<http://sideeffects.embl.de/>), CANDO (пакет CANDO Python доступний на GitHub <https://github.com/ram-compbio/CANDO> через програму встановлення пакетів Conda Python за адресою <http://compbio.org/software/>), DRAR-CPI (<http://cpi.bio-x.cn/drar/>), DPDR-CPI (<http://cpi.bio-x.cn/dpdr/>), Zinc20 (<https://zinc.docking.org/>), ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), Drugbank (<https://www.drugbank.com/>), Enamine REAL DB (<https://enamine.net/compound-collections/real-compounds/real-database>), National Library of Medicine (<https://www.nlm.nih.gov/>), DOCK (<https://dock.compbio.ucsf.edu/>), GOLD (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/software/gold/>), FLEXX (модуль доступний для завантаження за посиланням <https://sites.google.com/view/flex-docking-softw-dechvijhx>), ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), ADMET Predictor (<https://www.schrodinger.com/admet-predictor/>).

www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/), SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>); pkCSM – pharmacokinetics (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>), ProTox 3.0 - Prediction Of Toxicity Of Chemicals (<https://tox.charite.de/protox3/>); SuperPred (<https://prediction.charite.de/>), UCSF Chimera 1.16 (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>), AutoDock Vina (AutoDockTools-1.5.7), PyRx - Virtual Screening Tool (<https://sourceforge.net/projects/pyrx/>), Avogadro (<https://avogadro.cc/>), Biovia/Discovery Studio 2021 (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>); Open Babel (<https://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/FormatConverter/index.html>), Molsoft molecules in silico (Molecular Properties and Drug-likeness) (<https://www.molsoft.com/mprop/mprop.cgi>), FPocketWeb 1.0.1 (<https://durrantlab.pitt.edu/fpocketweb/>); DrugRep (Virtual Screening Server for Drug Repurposing) (<http://cao.labshare.cn:10180/DrugRep/php/index.php>); PockDrug (<https://pockdrug.rpbs.univ-paris-diderot.fr/cgi-bin/index.py?page=home>); XenoSite (<https://xenosite.org/>); New E-Resource for Drug Discovery NERDD (<https://nerdd.univie.ac.at/>), BINANA 2.2 (<https://durrantlab.pitt.edu/binana/>), PyMOL 3.0 (<https://pymol.org/>), LigPlot+ v2.2 (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/>) тощо. Абстрактно-логічний метод застосовано для формування висновків.

Результати й обговорення. Методи дослідження *in silico* лежать в основі структурного дизайну формул хімічних сполук, що є основою існуючих ЛЗ, заміни окремих фрагментів біозостерними групами, віртуального дизайну нових сполук, створення яких дозволяє економно використовувати час, кошти, інші ресурси для пошуку нових структур-лідерів, які в подальшому можуть стати АФІ ЛЗ. Також дослідження *in silico* дають можливість відфільтрувати сполуки, які не будуть активними при деяких хворобах. В основі досліджень *in silico* лежать молекулярний докінг щодо взаємодії між рецептором та лігандом, прогнозування фармакокінетичних параметрів ліганду, що дозволить передбачити можливі побічні реакції на АФІ, небажану фармакокінетику та токсичність, поліфармакологію, перепрофілювання АФІ тощо [4].

Прогнозування побічних реакцій на ліки. З метою створення нових ЛЗ, на нашу думку, першочергово доцільно досконало вивчити молекулярні механізми виникнення захворювання та шляхів його лікування з метою визначення біологічних мішеней ЛЗ – провести ідентифікацію цілі (target identification and validation). Проте також добре відомо, що більшість речовин-кандидатів у ЛЗ не проходять клінічні випробування через побічні ефекти, що виникають унаслідок неочікуваної взаємодії з нецільовими мішенями. На даний момент доступно кілька обчислювальних підходів, які допомагають вирішити це завдання. Однак для більшості з них потрібна достатня кількість даних про біологічну активність або про вже зареє-

стровані побічні ефекти як вхідні дані для навчання моделі [5]. Оскільки для молекулярного докінгу, щоби виконати свої розрахунки-прогнози, потрібна інформація про структуру мішеней, то для їх одержання можна використати базу даних SIDER, що містить інформацію про понад 140 000 пар ЛЗ-побічні реакції, які зареєстровані в клінічних дослідженнях і постмаркетинговому нагляді. Таким чином, це являє собою цінний підхід для прогнозування потенційних побічних ефектів сполук на ранніх стадіях клінічних і доклінічних розробок. Крім того, постмаркетинговий аналіз побічних ефектів схвалених препаратів (тобто фармаконагляд) також важливий, оскільки він дозволяє виявити потенційні ризики для безпеки, які часто не можуть бути виявлені під час клінічних випробувань [6].

Небажана фармакокінетика та токсичність, біологічна активність сполук. Небажана фармакокінетика та токсичність сполук-кандидатів є основними причинами припинення розробки ліків. Відомо, що поглинання, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність (ADMETox) хімічних речовин необхідно оцінювати якомога раніше. Для пошуку інформації про поглинання/адсорбцію (Absorption), розподіл (Distribution), метаболізм (Metabolism), виведення (Excretion) та токсичність (Toxicity) хімічних речовин доцільно використати наступні програмні пакети: ADMETlab 2.0, ADMET Predictor, SwissADME; pkCSM – pharmacokinetics, Molsoft molecules in silico (Molecular Properties and Drug-likeness), ProTox 3.0 – Prediction Of Toxicity Of Chemicals, Gusar online, які знаходяться у відкритому доступі та дозволяють здійснити систематичну оцінку властивостей поглинання, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності, а також деяких фізико-хімічних властивостей досліджуваних кандидатів у ЛЗ, що дозволяє науковцям пришвидшити процес дослідження та розробки ліків [7–11] та здійснити оптимізацію лігандів із урахуванням властивостей ADME/Tox (Lead optimisation).

Оскільки важливими для дослідження є не лише вихідні сполуки, тому можливі місця функціональних змін вихідної структури можна передбачити, використавши платформу XenoSite (<https://xenosite.org/>) [12–19], а структурні формули можливих метаболітів дозволяє передбачити програма New E-Resource for Drug Discovery NERDD (<https://nerdd.univie.ac.at/>). У подальшому доцільно також дослідити фармакокінетичні параметри та показники токсичності прогнозованих речовин-метаболітів.

Оскільки пошук кандидатів у ЛЗ здійснюється за певним напрямком, тому доцільно передбачити прогнозовані види активностей таких сполук, використавши функціональні можливості програмного пакета SwissADME (розділ SwissTargetPrediction, <http://www.swisstargetprediction.ch/>), SuperPred (<https://prediction.charite.de/>), а для пошуку аналогів досліджуваних сполук – SwissADME (розділи

SwissSimilarity, <http://www.swiss-similarity.ch/>, SwissBioisostere, <http://www.swiss-bioisostere.ch/>).

Поліфармакологія. Щоб уникнути потенційно шкідливих побічних ефектів, фармацевтична промисловість зосередилася на розробці високоселективних ліків. Однак високі показники впливу на різні органи та системи організму на пізніх стадіях клінічних випробувань перемістили сучасний дизайн ліків у бік поліфармакології, яка стосується ідентифікації лігандів, які взаємодіють з кількома мішенями. У цьому контексті молекулярний докінг може надати цінні можливості, оскільки він дозволяє ідентифікувати хімічні каркаси, які ефективно й одночасно зв'язуються з групою вибраних цілей, що представляють інтерес [20].

У відкритому доступі наявні програмні пакети, які засновані на докінгу, для вивчення поліфармакології та ідентифікації багатоцільової активності лігандів, такі, як платформа Computational Analysis of Novel Drug Opportunities (CANDO), DRAR-CPI та DPDR-CPI. Зокрема, CANDO є багатокомпонентною платформою, включаючи молекулярний докінг, що дозволяє передбачити потенційну багатоцільову взаємодію між сполуками, тоді як DRAR-CPI та його оновлена версія DPDR-CPI є двома веб-сервісами, які дозволяють ідентифікувати потенційні цілі для даної молекули, а також уможливити зміну позиції ліків [21].

Перепрофілювання препарату. Репозиціонування ліків або перепрофілювання – це традиційний підхід до відкриття ліків, який дозволяє ідентифікувати нові терапевтичні застосування для вже схвалених ліків, сполук-кандидатів під час клінічної оцінки, природних продуктів або вже синтезованих лігандів [22]. Враховуючи величезну кількість інформації про ліганди, мішені та хвороби, що міститься в загальнодоступних базах даних, протягом останніх десятиліть було докладено все більше зусиль щодо застосування стратегій відкриття на основі репозиціонування *in silico*. Молекулярний докінг став одним із найпопулярніших обчислювальних підходів до перепрофілювання сполук для досягнення нових терапевтичних цілей. Наприклад, докінг можна застосувати в підходах зворотного скринінгу для ідентифікації нових молекулярних мішеней для відомих лігандів на основі їхньої структурної комплементарності. Докінг дозволяє віртуально перевіряти бази даних схвалених ліків, натуральних продуктів або вже синтезованих сполук на одну або декілька біологічних мішеней, що представляють інтерес. Прикладом цього є дослідження Кіннінгса та співавт. [23], які провели обширні структурні дослідження дев'яти різних *Mycobacterium tuberculosis* для оцінки того, чи препарати «Ентакапон» і «Толкапон» будуть ефективні для лікування хвороби Паркінсона та можуть бути використані проти туберкульозу. Їхні результати дозволили ідентифікувати ентакапон як перспективну провідну сполуку проти резистентних штамів *Mycobacterium*

tuberculosis. Крім того, це дослідження також продемонструвало, що той самий препарат потенційно може бути використаний для лікування непов'язаних розладів, наприклад, хвороби Паркінсона та туберкульозу. Вони також успішно виявили, що інгібітори ЦОГ-2 «Целекоксиб» і «Диметилцелекоксиб» зв'язуються з «Кадгерином-11», який є білком, що опосередковано діє на кальційзалежну клітинну адгезію, яка відіграє вирішальну роль при ревматоїдному артриті [23].

Пошук нових біологічно активних сполук. Крім зазначених вище параметрів, які доцільно враховувати під час пошуку, створення чи проведення віртуального скринінгу нових біологічно активних сполук, необхідно також враховувати значення величини афінності таких сполук із мішенню. Для цього використовують різні варіанти докінгових досліджень (гнучне або жорстке стикування), які проводять у кілька етапів (рис.).

Пошук рецептора у базі даних. Вибір структури рецептора є однією з найважливіших умов докінгу, адже від нього залежить успіх дослідження. Найпоширенішою базою даних структур білків є Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), що містить 218 500 конструкцій з PDB та 1 068 577 обчислених моделей структур (CSM). Додатково також можна скористатися даними баз даних PDBe (Protein Data Bank in Europe), PDBj (Protein Data Bank Japan) та UniProt. Структури можуть бути отримані різними методами, найпоширенішими з яких є рентгеновська рефракція (чим менша роздільна здатність, тим кращі результати), ядерно-магнітний резонанс, нейтронна дифракція, електронна кристалографія і т. д. На сайті білка також необхідно перевірити шкалу якості, де описані похибки дослідження [24]. Під час вибору рецептора потрібно враховувати його властивості, здійснити підготовку до дослідження *in silico*, в тому числі шляхом прогнозування структури білка *ab initio*, моделювання гомології та перевірки білкової моделі.

Вибір сайту зв'язування ліганду з рецептором. Перспективною для віртуального скринінгу є зв'язана з лігандом структура з високою роздільною здатністю білка. Ліганд-зв'язані (*holo*) структури зазвичай перевершують безлігандні (*apo*) структури, оскільки прогнозовані місця зв'язування краще визначені у зв'язаному стані, ніж у незв'язаному. З метою пошуку активного сайту зв'язування (у випадку *apo* структури білка) та ідентифікації потенційних місць зв'язування лігандів до рецептора можна використати такі інструменти, як FTMap (<https://ftmap.bu.edu/home.php>), FPocketWeb 1.0.1, DrugRep (Virtual Screening Server for Drug Repurposing) [25]; PockDrug [26, 27]. Під час вибору параметрів комірки (*grid box*) встановлюють такі її розміри, щоб вона охоплювала усі амінокислоти у місці зв'язування.

Підготовка докінгових параметрів. При підборі параметрів рецептора (наприклад, білка) потрібно

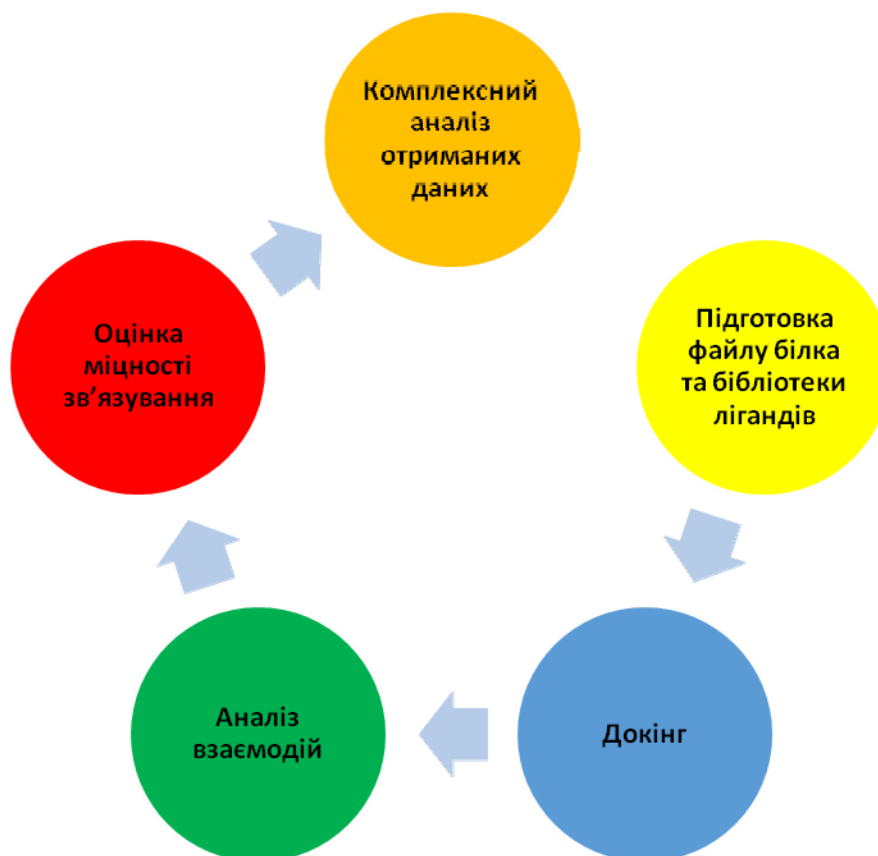


Рис. Етапи молекулярного докінгу.

вибрати альтернативні положення хвостів амінокислот, перевірити наявність модифікованих амінокислот і замінити їх на найближчі аналоги природних амінокислот або змінити параметри докінгу. При відсутності амінокислотних залишків (часто буває, коли використовувати рентгенівську структуру), їх потрібно або відрізати, або добудувати; додати атоми водню, адже на рентгенівській структурі їх зазвичай немає. Зазвичай потрібно видалити молекули води, адже взаємодія між лігандом і білком часто не включає воду, як обов'язковий компонент. При наявності металопротеїнів, у яких іони металів є основними центрами каталітичної активності, необхідно використовувати спеціальні модифікації програм для докінгу. Для підготовки рецептора до проведення молекулярного докінгу доцільно використати програми UCSF Chimera 1.16, AutoDock Vina (AutoDockTools-1.5.7) [28], Biovia/Discovery Studio 2021, Open Babel.

Підбір відомих активних лігандів (у тому числі діючих ЛЗ) найчастіше здійснюють із використанням баз даних PubChem, Zinc [29, 30], ChEMBL, Drugbank, Epamine REAL DB та інших.

З метою самостійної побудови хімічних сполук або модифікації існуючих ЛЗ доцільно використати мож-

ливості програм SwissADME, Chemdraw, HyperChem, Marvin JS, AKOS, причому ці програми дозволяють не тільки створювати структурні формули сполук, але й формувати їхні smiles-формули, записувати отримані результати у файлах із різними форматами, а для перетворення файлу одного формату в інший можна скористатися програмами Avogadro, Open Babel тощо.

Для проведення тестових докінгів часто використовують декої (молекули, які схожі за фізико-хімічними параметрами до активних молекул, проте вибрані випадково у хімічному просторі). Для вибору декоїв використовують наступні параметри:

- MW +/- 125 Daltons (молекулярна маса);
- Log P +/- 3.6 log P (ліпофільність);
- Rotatable bonds +/- 5 (кількість обертальних зв'язків);
- Hydrogen bonds acceptors +/- 4 (кількість акцепторів водневих зв'язків);
- Hydrogen bonds donors +/- 3 (кількість донорів водневих зв'язків);
- Charge +/- 2 (заряд);
- Tanimoto 0.35 or less (коефіцієнт схожості).

М. М. Hann, Т. І. Orrea [31] та інші дослідники [32] запропонували рекомендації щодо використання ха-

Огляди

Reviews

рактик лікоподібності для сполук, що планують застосовувати під час скринінгу (табл. 1).

Підбір великої бібліотеки сполук для Large-scale docking здійснюють за допомогою різноманітних баз даних органічних сполук та/або ЛЗ. Вибирають хіти з кількістю 50–100 сполук із найкращим показником

зв'язування, які досліджують експериментально [27]. Вибір бази даних для пошуку сполук залежить від мети дослідження та комп'ютерної програми, яку використовуватимуть для проведення докінгу. В таблиці 2 наведено характеристику найпоширеніших баз даних хімічних сполук станом на 2023 р. [6, 33–45]:

Таблиця 1

Властивості, які зазвичай використовуються для критеріїв лікоподібності

Властивість	Критерій лікоподібності
Молекулярна маса (MW)	200–500
Ліпофільність (CLogP)	-4/4,2
Донор Н-зв'язку (сума NH і OH)	≤5
Акцептор Н-зв'язку (сума N і O)	≤10
Полярна площа поверхні (PSA)	≤170 Å ²
Кількість обертових зв'язків	≤10
Проникність мембрани CACO-2	≥100
Розчинність у воді (logS)	-5/0,5
Інше	Відсутність як токсичних, так і реакційних фрагментів

Таблиця 2

Бази даних малих молекул і колекцій сполук, що доступні у постачальників або в установах

Назва бази даних (тип доступу)	Кількість сполук	Web-сайт
1	2	3
Zinc (відкритий)	> 13 млн структур	http://zinc.docking.org
ChEMBL (відкритий)	> 1 млн структур	http://cdb.ics.uci.edu
National Library of Medicine (відкритий)	> 16 млрд сполук	https://www.nlm.nih.gov/
Drugbank (відкритий)	> 4800 записів про ліки; > 800 маломолекулярних і біотехнологічних препаратів; > 3200 експериментальних препаратів; > 14 000 цільових послідовностей білків або ліків, що пов'язані з цими записами	http://www.drugbank.ca
Pubchem (відкритий)	> 30 млн структур	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
Enamine REAL DB (комерційний)	>29 млн віртуальних сполук для високоефективного скринінгу	http://www.enamine.net
eMolecules (комерційний)	> 7 млн структур	http://www.emolecules.com
ChemSpider (відкритий)	> 26 млн структур	http://www.chemspider.com
ChemDB [44] (відкритий)	> 5 млн структур	http://cdb.ics.uci.edu
ChemBank [45] (відкритий)	> 1,2 млн структур	http://chembank.broadinstitute.org
CoCoCo [46] (відкритий)	> 7 млн структур	http://cococo.unimore.it/tiki-index.php

Продовження табл. 2

1	2	3
MDDR (Drug Data Report; MDL Information Systems) (комерційний)	> 150 000 структур сполук на ранніх етапах їх виявлення	http://accelerys.com/products/databases/bioactivity/mddr.html
Drug Discovery Center Collection (комерційний)	> 340 000 структур	http://www.drugdiscovery.uc.edu/
NCI Open Database (відкритий)	> 265 000 структур	http://cactus.nci.nih.gov/ncidb2.2/
WOMBAT [47] (комерційний)	> 263 000 структур	http://www.sunsetmolecular.com
ChemBridge (комерційний)	> 700 000 структур	http://www.chembridge.com
Asinex (комерційний)	> 550 000 структур	http://www.asinex.com
ChemDiv (комерційний)	> 1 млн структур	http://www.chemdiv.com
ACD (комерційний)	> 3 млн структур	http://accelrys.com/products/databases/sourcing/avaible-chemicals-directory.html
World Drug Index (WDI; Derwent Information London, UK)	> 60 000 фармацевтичних сполук на різних стадіях розробки	WDI доступний у форматі імпорту DayCart ®/Oracle й у форматі TDT Daylight для користувачів THOR/Merlin та ліцензується на кожного користувача та на основі річної передплати
Comprehensive Medicinal Chemistry database (CMC; MDL Information Systems, Inc., San Leandro, CA, USA)	> 7500 структур ліків з описом їх властивостей	Завантажити сполуки можна за посиланням: http://www.akosgmbh.de/accelrys/databases/cmc-3d.htm
Sider	> 140 000 пар ЛЗ-побічні реакції	http://sideeffects.embl.de/

У базі даних Zinc наявна інформація про понад 13 млн сполук, які можна придбати з каталогів постачальників. Молекулам присвоєно біологічно релевантні стани протонування та описано їх молекулярну масу, розрахований LogP і кількість обертальних зв'язків. Кожна молекула в бібліотеці містить інформацію про постачальника та закупівлю, підготовлена до стикування за допомогою кількох популярних програм для стикування. У певних межах молекули зберігаються в множинних протонуваних станах і множинних таутомерних формах. В одному форматі для молекул доступні кілька конформацій. Ця база даних доступна для безкоштовного завантаження (<http://zinc.docking.org>) у кількох поширених форматах файлів, включаючи SMILES, mol2, 3D SDF та Формат DOCK flexibase. Веб-інструмент запитів, що містить інтерфейс молекулярного малювання, дозволяє здійснювати пошук і перегляд бази даних. Користувачі можуть обробляти власні молекули, завантажуючи їх на сервер [36].

ChEMBL – це база даних малих молекул, з можливістю пошуку сполук, схожих на біологічно активні ліки, яка містить понад 1 млн малих молекул з їхніми стереоізомерами, зібраних з електронних каталогів комерційних постачальників, розраховані властивості (наприклад, LogP, молекулярна маса, параметри Ліпінського тощо) та абстрактні показники біоактивності (наприклад, константи зв'язування, фармакологічні дані та дані ADMET). Дані, взяті з основної наукової літератури, охоплюють значну частину SAR та відкриття сучасних ліків. У базі позначені зв'язки між молекулярною мішенню та опублікованим аналізом із набором різних рівнів достовірності. Також в ChEMBL впроваджуються додаткові дані про клінічний прогрес сполук [37].

Національна медична бібліотека (NLM) (<http://www.nlm.nih.gov/>) є найбільшою у світі медичною бібліотекою. Вона включає PubMed, ресурс, розроблений і підтримуваний Національним центром біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній ме-

дичній бібліотеці, який надає доступ до платформи MEDLINE, бази даних цитат і рефератів NLM у галузях біомедицини та суміжних наук, включаючи ALTBIB, бібліографію про альтернативи використання живих хребетних у біомедицині дослідженнях і тестуванні. Багато статей, доступних безпосередньо в NLM, що стосуються приматів, зосереджуються на їх використанні як тваринних моделей для роботи з інфекційними захворюваннями [38, 39].

DrugBank Online – це всеохоплююча онлайн-база даних із вільним доступом, що містить інформацію про ліки та мішені ЛЗ. Будучи джерелом як біоінформатики, так і хемоінформатики, база поєднує детальні дані про ліки (хімічні, фармакологічні та фармaceutичні) з вичерпною інформацією про цільові ліки (тобто про послідовність, структуру та шлях). DrugBank Online широко використовують у фармацевтичній промисловості, хіміки, фармацевти, лікарі, студенти та широкий загал. Завдяки широкому охопленню, комплексним посиланням і детальним описам даних, DrugBank забезпечує значні досягнення у галузі медицини [40, 41].

PubChem – це відкрите загальнодоступне сховище, що містить хімічні структури та біологічні властивості молекул, включаючи малі молекули та реагенти siRNA. Цей ресурс вперше став доступний у вересні 2004 р. і є частиною Ініціативи дорожньої карти молекулярних бібліотек Національного інституту здоров'я США (NIH). Він складається з PubChem Compound (унікальні структури), PubChem BioAssay (результати аналізу) та PubChem Substance (зразки, надані вкладниками). Первинні бази даних, що постійно зростають, містять понад 61 млн записів про хімічні речовини, 25 млн унікальних структур сполук і даних про біоактивність із більш ніж 1600 аналізів. Ця дослідницька програма спрямована на ідентифікацію та розробку хімічних зондів за допомогою високопродуктивного скринінгу малих молекул, які модулюють активність генних продуктів, а також для прискорення хімічних біологічних досліджень і сприяння розробці ліків, пропонуючи біомедицині дослідникам доступ до широкомасштабних можливостей скринінгу та результатів біологічних тестів, отриманих через PubChem [42].

База даних Enamine REAL (RDB) охоплює суворо перевірений хімічний простір із понад 29 000 000 віртуальних сполук HTS, понад 10 000 000 з яких відповідають стандартам правила Ліпінського щодо подібності ліків. Висока ефективність методології RDB базується на 30 оптимізованих реакціях, 54 оптимізованих хімічних процедурах, застосованих до 18 000 власних і 9 000 придбаних сполук, а також на ефективних алгоритмах для розрахунку синтетичної складності усіх віртуальних структур. Оптимізовані схеми виробництва RDB дозволяють синтезувати 20 000 сполук на місяць із середньою економічною ефективністю 65 % [43].

Підходи *in silico* з використанням комп'ютерних програм тепер дозволяють віртуально перевіряти мільйони сполук за доступний час, таким чином зменшуючи початкові витрати на ідентифікацію збігів і підвищуючи шанси на пошук бажаних біологічно активних сполук. Для використання *in silico* підходить хемоінформатика, молекулярне моделювання та штучний інтелект (ШІ), ефективність використання якого значно зросло в останні роки.

Різні підходи також можна комбінувати для інтеграції докінгу (наприклад, молекулярну динаміку та оцінку вільної енергії зв'язку можна комбінувати з докінгом для покращення результатів віртуального скринінгу). Крім того, різні підходи також можуть бути застосовані на різних етапах робочого процесу скринінгу для покращення прогнозів стикування. Наприклад, молекулярну динаміку можна поєднати з методами на основі ШІ, щоби визначити відповідні конформатції рецепторів для докінгу [48].

Зовсім недавно підходи до методів статистики та можливостей ШІ також закріпилися у відкритті ліків. Фактично, ці методи дозволяють легко використовувати постійно зростаюче джерело інформації, що міститься в загальнодоступних базах даних структурних хімічних речовин щодо їх біоактивності, що призводить до більш точних прогнозів афінності зв'язування. Зокрема, підходи машинного навчання (ML), у тому числі Random Forest (RF) і Support Vector Machines (SVM) застосували для покращення прогнозів спорідненості зв'язування на основі стикування [49].

Програми для молекулярного докінгу. Існує багато програм для молекулярного докінгу. Більшість з них працює за наступним принципом: рецептор фіксується в просторі, а ліганд обертається у межах своєї комірки різноманітними способами. При цьому для кожної конфігурації поворотів проводяться оціночні розрахунки за оціночними функціями. Оціночна функція заснована на поверхневій комплементарності, електростатичних взаємодіях, Ван-дер-Ваальсівському відштовхуванні. Складність полягає у тому, що обчислення по всьому конфігураційному простору вимагають багато часу, рідко приводячи до єдиного рішення. Знання про орієнтацію можуть бути використані для передбачення міцності комплексу або спорідненості зв'язків між двома молекулами за допомогою використання окремих обчислень.

Інформація про програми, що використовують для проведення молекулярного докінгу, наведено у таблиці 3.

За результатами проведеного молекулярного стикування здійснюють аналіз отриманих результатів та проводять графічну візуалізацію взаємодії рецептор-ліганд. Докінг вважається успішним, коли енергія зв'язування перспективного ліганду виявилась кращою за енергію зв'язування відомого ліганду або ЛЗ порівняння [59, 60]. Для візуалізації результатів мо-

Таблиця 3

Приклади програм, що використовуються для проведення молекулярного докінгу [50]

Назва програми	Характеристика програми/скорингова функція	Web-сайт
AUTODOCK [51]	Еволюційний генетичний алгоритм. Гнучкий бічний ланцюг та ліганд/ силове поле	http://autodock.scripps.edu/
DOCK [52]	Алгоритм відповідності молекулярної форми; до версії 3.5 – жорсткий докінг, починаючи з версії 4.0 – ліганд гнучкий, адаптована для пошуку лігандів у базах даних/силове поле або контактне поле	http://dock.compbio.ucsf.edu/
GOLD [53]	Еволюційний генетичний алгоритм, гнучкість бічного ланцюга та магістралі білка/емпірична оцінка	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life-sciences/gold/ https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/software/gold/
FlexX [54]	Ліганд гнучкий, є можливість обліку рухомості бічних радикалів амінокислотних залишків/емпірична оцінка	http://www.biosolveit.de/flexx/ https://sites.google.com/view/flexx-docking-software/dechvijhx
GLIDE [55]	Вичерпний пошук. Гнучкі бічні ланцюги/емпірична оцінка	http://www.schrodinger.com/
FRED [56]	Жорсткий докінг, але є можливість генерації, відбору та використання конформерів; дуже швидкий	http://www.eyesopen.com/oedocking
ZDOCK [57]	Стикування білка на основі швидкого перетворення Фур'є/статистичний потенціал IFACE та ACE, комплементарність форм та електростатика	http://zlab.umassmed.edu/zdock/ https://zdock.wenglab.org/
PyRx [58]	3D Viewer для візуалізації, автоматизоване проектування ліків, автоматичне розділення сполук із використанням вбудованої програми Open Vabel, збереження результатів у форматі таблиці Excel	https://sourceforge.net/projects/pyrx/

лекулярного докінгу можна використати наступні програми: PyMOL 3.0, LigPlot⁺ v2.2, BINANA 2.2, Biovia/Discovery Studio 2021 тощо.

Висновки. Дослідження *in silico* – це реальний інструмент для пошуку нових біологічно активних сполук, прогнозування поліфармакології та побічних реакцій для вже схвалених ліків, дослідження небажаної фармакокінетики та токсичності.

Сучасний розвиток комп'ютерних програм, програмних пакетів, баз даних, більшість з яких знаходяться у відкритому доступі, дозволяють скоротити затрати часу, коштів, кількість фахівців на шляху пошуку нових ЛЗ як для існуючих захворювань, так і для нових. Для успішного пошуку необхідно здійснювати комплексний підхід з урахуванням останніх досягнень біо- та хемоінформатики, генетики, можливостей ШІ, статистичних методів аналізу з викорис-

танням потужних комп'ютерних серверів та хмарних технологій.

Процес пошуку нових біологічно активних сполук доцільно здійснювати за певними алгоритмами, один з яких виглядає наступним чином:

Крок 1. Вибір захворювання, відносно якого заплановано пошук нової діючої речовини для його лікування, встановлення молекулярного механізму виникнення захворювання та шляхів його лікування з метою визначення біологічних мішеней ЛЗ – ідентифікація цілі (target identification and validation) з урахуванням досягнень досягнень біо- та хемоінформатики, генетики.

Крок 2. Дослідження природи та структури діючих речовин у ЛЗ для лікування даного захворювання – скринінговий аналіз сполук для виявлення нових сполук (Hit discovery) через високопродуктивний скри-

нінг (HTS) або методи *in silico*, зокрема, віртуальний скринінг (VS) з урахуванням результатів літературно-пошуку.

Крок 3. Моделювання лігандів з урахуванням властивостей ADME/Tox (Lead optimisation).

Крок 4. Вибір цільового рецептора (*holo* або *apo* форми) з урахуванням його властивостей (експериментальні дані, що одержані методами рентгенівської рефракції, ядерно-магнітного резонансу, нейтронної дифракції, електронної кристалографії тощо), його підготовка до дослідження *in silico* (гнучне або жорстке стикування), зокрема, прогнозування структури білка *ab initio*, моделювання гомології та перевірка білкової моделі, вибір сайту зв'язування ліганду з рецептором.

Крок 5. Пошук у базах даних хімічних сполук, ЛЗ, їх модифікація або віртуальне моделювання ліганду з

урахуванням наступних дескрипторів (афінність, LOGP, гідрофільність, площа поверхні (TPSA), молярна маса, кількість акцепторів та донорів водневих зв'язків та ін.), його підготовка до молекулярного докінгу та проведення молекулярного стикування.

Крок 6. Аналіз результатів взаємодії лігандів із рецептором, візуалізація результатів молекулярного докінгу.

Окрім зазначених вище комп'ютерних програм, програмних пакетів та баз даних додатково можна скористатися платформами: RPBS Web Portal; Molinspiration Cheminformatics Software; Molsoft molecules in silico (Molecular Properties and Drug-likeness), Click2Drug та ін.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

USE OF IN SILICO RESEARCH METHODS TO PREDICT PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND SEARCH FOR BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

O. H. Zahrychuk, Yu.O. Matiashchuk, V. V. Korzhovska, I. I. Milian, D. O. Poliovyi, A. Ye. Demyd, H. Ya. Zahrychuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
zagrichuk@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Conduct a review of computer programs, software packages, and databases that are appropriate to use for conducting *in silico* research for the purpose of predicting pharmacokinetic properties and searching for biologically active compounds.

Materials and Methods. General scientific method of analysis and synthesis of English-language scientific articles published during the last decade using databases 'PubMed', 'Google Scholar', 'Elsevier', 'ResearchGate'; methods of systematization, generalization and comparative analysis of databases of computer programs, software packages and data for *in silico* research; the abstract-logical method was used in the formation of conclusions.

Results and Discussion. The article considers the use of computer programs, software packages and databases for conducting *in silico* research - methods of research using a computer or computer simulation, for the application of which it is advisable to take into account the molecular mechanisms of the disease, the search and analysis of biological targets for the proposed ligands, calculation of pharmacokinetic parameters, identification of sites of ligands' metabolism, modeling of intermolecular interaction in order to determine the best ligand-target affinity, which generally leads to a reduction of time, financial and human costs during the search for biologically active compounds. Thanks to molecular docking, it is possible to predict the effectiveness of the ligand-target interaction at the molecular level, and other methods of *in silico* research allow us to outline structure-activity relationships (SAR, QSAR analysis). Recent advances in chemoinformatics have allowed researchers to use freely available computer programs, software packages, and databases to model the types of intermolecular interactions, calculate binding energy, surface area of a molecule, values of hydrophilicity, lipophilicity, drug-likeness, etc.

Conclusion. *In silico* research is a real tool for searching new chemical compounds as biologically active compounds, predicting polypharmacology and side effects for approved drugs, studying undesirable pharmacokinetics and toxicity, for the effective use of which it is advisable to use certain algorithms consisting of the following steps: 1) Disease selection and identification of target of biologically active compounds (target identification and validation); 2) Study of the type and structure of active substances in pharmaceuticals and screening analysis of compounds to identify new compounds (Hit discovery) through high-throughput screening (HTS) or *in silico* methods, in particular virtual screening (VS); 3) Modeling of ligands taking into account ADME/Tox properties (Lead optimisation); 4) Selection of the target receptor, its preparation for *in silico* research, selection of the binding site of the ligand to the receptor; 5) Search in databases of chemical compounds, drugs, their modification or virtual modeling of the ligand taking into account drug similarity descriptors; 6) Analysis the results of ligand-receptor interaction, visualization of the results of molecular docking.

Key words: molecular docking; *in silico* research; virtual screening; affinity; intermolecular interaction; binding site; ligand.

Перелік бібліографічних посилань

1. Pinzi L., Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. No. 18. P. 4331. DOI: 10.3390/ijms20184331.
2. Wang Q., Pang Y. P. Preference of small molecules for local minimum conformations when binding to proteins. *PLoS One*. 2007. Vol. 2. No. 9. P. e820. DOI: 10.1371/journal.pone.0000820
3. Eweas A, Namameh M. Advances in molecular modeling and docking as a tool for modern drug discovery. *Der Pharma Chemica*. 2014. Vol. 6, No 6. P. 211–228.
4. Chang Y., Hawkins B. A., Du J. J., Groundwater P. W., Hibbs D. E., Lai F. Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. No. 1. P. 49. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010049.
5. Sun D., Gao W., Hu H., Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B*. 2022. Vol. 12. No 7. P. 3049–3062. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.02.002.
6. Kuhn M., Letunic I., Jensen L. J., Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res.* 2016. Vol. 14. No. 44. P. 1075–1079. DOI: 10.1093/nar/gkv1075.
7. Dong J., Wang N. N., Yao Z. J., Zhang L., Cheng Y., Ouyang D., Lu A. P. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J Cheminform.* 2018. Vol. 10. No. 1. P. 29. DOI: 10.1186/s13321-018-0283-x.
8. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. No. 42717. P. 1–13. DOI: 10.1038/srep42717.
9. Pires D. E., Blundell T. L., Ascher D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures. *Ascher Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 58. No. 9. P. 4066–4072. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
10. Verdonk M. L., Cole J. C., Hartshorn M. J., Murray C. W., Taylor R. D. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins*. 2003. Vol. 58. No. 4. P. 609–623. DOI: 10.1002/prot.10465.
11. PreADMET. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>.
12. Hughes T. B., Miller G. P., Swamidass S. J. Modeling Epoxidation of Drug-like Molecules with a Deep Machine Learning Network. *ACS Central Science*. 2015. Vol. 1. No. 4. P. 168–180. DOI: 10.1021/acscentsci.5b00131.
13. Hughes T. B., Swamidass S. J. Deep Learning to Predict the Formation of Quinone Species in Drug Metabolism. *Chem. Res. Toxicol.* 2017. Vol. 30. No. 2. P. 642–656. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00385.
14. Hughes T. B., Miller G. P., Swamidass S. J. Site of Reactivity Models Predict Molecular Reactivity of Diverse Chemicals with Glutathione. *Chemical Research in Toxicology*. 2015. Vol. 28. No. 4. P. 797–809. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00017.
15. Hughes T. B., Dang N. L., Miller G. P., Swamidass S. J. Modeling Reactivity to Biological Macromolecules with a Deep Multitask Network. *ACS Cent. Sci.* 2016. Vol. 2. No. 8. P. 529–537. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00162.
16. Dang N.L., Hughes T.B., Miller G.P., Swamidass S.J. Computationally Assessing the Bioactivation of Drugs by N-Dealkylation. *Chemical Research in Toxicology*. 2018. Vol. 31. No. 2. P. 68–80. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.7b00191.
17. Hughes T. B., Swamidass S. J. Deep Learning to Predict the Formation of Quinone Species in Drug Metabolism. *Chem. Res. Toxicol.* 2017. Vol. 30. No. 2. P. 642–656. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00385.
18. Dang N. L., Matlock M. K., Hughes T. B., Swamidass S. J. The Metabolic Rainbow: Deep Learning Phase I Metabolism in Five Colors. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2020. Vol. 60. No. 3. P. 1146–1164. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00836.
19. Dang N. L., Hughes T. B., Krishnamurthy V., Swamidass S. J. A Simple Model Predicts UGT-Mediated Metabolism. *Bioinformatics*. 2016. Vol. 32. No. 20. P. 3183–3189. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw350.
20. Kabir A., Muth A. Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules. *Pharmacological Research*. 2022. Vol. 176. P. 106055. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106055.
21. Minie M., Chopra G., Sethi G., Horst J., White G., Roy A., Hatti K., Samudrala R. CANDO and the infinite drug discovery frontier. *Drug Discovery Today*. 2014. Vol. 19. No. 9. P. 1353–1369. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.06.018.
22. Saini M., Parihar N., Soni S., Sharma V. Drug Repurposing: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2020. Vol. 8. No. 4. P. 194–212. DOI: 10.22270/ajprd.v8i4.634.
23. Kinnings S.L., Liu N., Tonge P.J., Jackson R.M., Xie L., Bourne P.E. A machine learning-based method to improve docking scoring functions and its application to drug repurposing. *J. Chem. Inf. Model.* 2011. Vol. 51. P. 408–419. DOI: 10.1021/ci100369f.
24. How to pick the best PDB structure for your target protein: A Comprehensive Guide. Pub. by Drug Marvel. 2023. [Електронний ресурс]. – Available from: <https://drugmarvel.wordpress.com/2023/10/20/how-to-pick-the-best-pdb-structure-for-your-target-protein-a-comprehensive-guide/>.
25. Gan Jh., Liu Jx., Liu Y., Chen S.W., Dai W.T., Xiao Z.X., Cao Y. DrugRep: an automatic virtual screening server for drug repurposing. *Acta Pharmacol Sin.* 2022. Vol. 44, No. 4. P. 888–896. DOI: 10.1038/s41401-022-00996-2.
26. Hussein H. A., Borrel A., Geneix C., Petitjean M., Regad L., Camproux A. C. Pock Drug-Server: a new web server for predicting pocket druggability on holo and apo proteins. *Nucleic Acids Res.* 2015. Vol. 43. P. 436–442. DOI: 10.1093/nar/gkv462
27. Bender B. J., Gahbauer S., Lutten A., Lyu J., Webb C. M., Stein R. M., Fink E. A., et al. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc.* 2021. Vol. 16. No. 10. P. 4799–4832. DOI: 10.1038/s41596-021-00597-z.

28. Purnawan P. Docking Tutorial Using Autodock Vina version 1.2.3 (2021) and AutoDock-GPU Version 1.5.3. *ResearchGate*. 2022. DOI:10.13140/RG.2.2.23334.60483.
29. Irwin J. J., Tang K. G., Young J., Dandarchuluun C., Wong B. R., Khurelbaatar M., Moroz Y. S., et al. ZINC20-A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. *J Chem Inf Model*. 2020. Vol. 60. No. 12. P. 6065–73. DOI: 10.1021/acs.jcim.0c00675.
30. Sterling T., Irwin J. J. ZINC 15--Ligand Discovery for Everyone. *J Chem Inf Model*. 2015. Vol. 55. No. 11. P. 2324–2337. DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00559.
31. Hann M. M., Oprea T. I. Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research. *Curr Opin. Chem. Biol.* 2004. Vol. No. 3. P. 255–263.
32. Lipinski, C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2000. Vol. 44 (1). P. 235–249. DOI: 10.1016/s1056-8719(00)00107-6.
33. Protein Structure Databases. Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology / David R. at all. Academic Press., 2019. P. 460–471. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.20280-X.
34. Godnow R. A., Jr P., Bleicher K. Chemoinformatic tools for library and the hit-to-lead process: a user's perspective. OPREA, T.1. (ed.) Wiley-VCH, Weinheim. 2004. P. 381–435.
35. Skinnider M.A., Stacey R.G., Wishart D.S. Chemical language models enable navigation in sparsely populated chemical space. *Nat Mach Intell*. 2021. Vol. 3. P. 759–770. DOI: 10.1038/s42256-021-00368-1.
36. Irwin J.J., Shoichet B.K. ZINC: a free database of commercially available compounds for virtual screening. *J. Chem. Inf. Model.* 2005. Vol. 45. No. 1. P. 177–182. DOI: 10.1021/ci049714+.
37. Zdrzil B., Felix E., Hunter F., Manners E. J., Blackshaw J., Corbett S., de Veij M., et al. The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. *Nucleic Acids Res*. 2024. Vol. 52. P. 1180–92. DOI: 10.1093/nar/gkad1004.
38. United National Library of Medicine, National Institutes of Health, Hazardous Substance Data Bank (HSDB), Toxicology Data Network®, Bethesda, MD. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
39. Bayne K., Laws M. Regulations and Policies Relating to the Care and Use of Nonhuman Primates in Biomedical Research. In: Abee K, Mansfield K, Tardif S, Morris T, editors. American College of Laboratory Animal Medicine, Nonhuman Primates in Biomedical Research (2-nd Ed.). Academic Press. 2012. P. 35–56. DOI: 10.1016/B978-0-12-381365-7.00002-9.
40. Wishart D. S., Knox C., Guo A. C., Shrivastava S., Hassanali M., Stothard P., Chang Z., et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res*. 2006. Vol. 34. P. 668–672. DOI: 10.1093/nar/gkj067.
41. Knox C., Law V., Jewison T., Liu P., Ly S., Frolkis A., Pon A., et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for “omics” research on drugs. *Nucleic Acids Res*. 2011. Vol. 39. P. 1035–D1041. DOI: 10.1093/nar/gkq1126.
42. Wang Y., Bolton E., Dracheva S., Karapetyan K., Shoemaker B. A., Suzek T. O., Wang J., et al. An overview of the PubChem BioAssay resource. *Nucleic Acids Res*. 2010. Vol. 38. P. 255–266. DOI: 10.1093/nar/gkp965.
43. Shivanyuk A., Ryabukhin S., Bogolyubsky A. V., Mykytenko D.M. Enamine real database: Making chemical diversity real. *Chimica Oggi*. 2007. Vol. 25. P. 58–59.
44. Chen J. H., Linstead E., Swamidass S. J., Wang D., Baldi P. ChemDB update: full-text search and virtual chemical space. *Bioinformatics*. 2007. Vol. 23. No. 17. P. 2348–2351. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm341.
45. Seiler K. P., George G. A., Happ M. P. ChemBank: a small-molecule screening and cheminformatics resource database. *Nucleic Acids Res*. 2008. Vol. 36. P. 351–359. DOI: 10.1093/nar/gkm843.
46. Rio A., Barbosa A. M., Caporuscio F. CoCoCo: a free suite of multiconformational chemical databases for high-throughput virtual screening purposes. *Mol. BioSyst*. 2010. Vol. 6. No. 11. P. 2122–2128. DOI:10.1186/1758-2946-3-S1-P2.
47. Chen H., Kogej T., Engkvist O. Cheminformatics in Drug Discovery, an Industrial Perspective. *Mol Inform*. 2018. Vol. 37. No. 9–10. P. e1800041. DOI: 10.1002/minf.201800041.
48. Khalfaoui A., Noumi E., Belaabed S., Aouadi K., Lamjed B., Adnan M., Defant A., et al. T1- LC-ESI/MS-Phytochemical Profiling with Antioxidant, Antibacterial, Antifungal, Antiviral and In Silico Pharmacological Properties of Algerian *Asphodelus tenuifolius* (Cav.) Organic Extracts. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10. No. 4. P. 628. DOI: 10.3390/antiox10040628.
49. Roche O., Guba W. Computational chemistry as an integral component of lead generation. *Mini Rev Med Chem*. 2005. Vol. 5. No. 7. P. 677–683. DOI: 10.2174/1389557054368826.
50. Buckley M. E., Ndukwe A. N., Nair P. C., Rana S., Fairfull-Smith K. E., Gandhi N. S. Comparative Assessment of Docking Programs for Docking and Virtual Screening of Ribosomal Oxazolidinone Antibacterial Agents. *Antibiotics*. 2023. Vol. 12, No. 3. P. 463. DOI: 10.3390/antibiotics12030463.
51. Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R.S. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem*. 1998. Vol. 19. No. 14. P. 1639–1662.
52. Ewing T. J., Makino S., Skillman A. G., Kuntz I. D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J. Comput. Aided Mol. Des*. 2001. Vol. 15. No. 5. P. 411–428. DOI: 10.1023/a:1011115820450.
53. Verdonk M. L., Cole J. C., Hartshorn M. J., Murray C. W., Taylor R. D. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins*. 2003. Vol. 52. No. 4. P. 609–623. DOI: 10.1002/prot.10465.
54. Warren G. L., Andrews C. W., Capelli A. M., Clarke B., LaLonde J., Lambert M. H., Lindvall M., et al. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J. Med. Chem*. 2006. Vol. 49. No. 20. P. 5912–5931. DOI: 10.1021/jm050362n.

55. Friesner R. A., Banks J. L., Murphy R. B., Halgren T. A., Klicic J. J. Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. No. 7. P. 1739–1749. DOI: 10.1021/jm0306430.
56. McGann M. FRED and HYBRID docking performance on standardized datasets. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2012. Vol. 26. No. 8. P. 897–906. DOI: 10.1007/s10822-012-9584-8.
57. Chen R., Li L., Weng Z. ZDOCK: An initial-stage protein-docking algorithm. *Proteins.* 2003. Vol. 52. No. 1. P. 80–87. DOI: 10.1002/prot.10389.
58. Lohning A. E., Levonis S. M., Williams-Noonan B., Schweiker S. S. A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2017. Vol. 17. P. 1–18. DOI: 10.2174/1568026617666170130110827.
59. Ali J., Camilleri P., Brown M. B., Hutt A. J., Kirton S. B. In silico prediction of aqueous solubility using simple QSPR models: the importance of phenol and phenol-like moieties. *J Chem Inf Model.* 2012. Vol. 52. No. 11. P. 2950–2957. DOI: 10.1021/ci300447c.
60. Burlacu A. Computational Drug Discovery and Design. 2nd ed. Humana press: 2023. 356 p.

References

1. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4331. DOI: 10.3390/ijms20184331.
2. Wang Q, Pang YP. Preference of small molecules for local minimum conformations when binding to proteins. *PLoS ONE.* 2007;2(9):e820. DOI: 10.1371/journal.pone.0000820.
3. Eweas A, Namarneh M. Advances in molecular modeling and docking as a tool for modern drug discovery. *Der Pharma Chemica.* 2014;6(6):211-28.
4. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. A Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics.* 2022;15(1):49. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010049.
5. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(7):3049-62. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.02.002.
6. Kuhn M, Letunic I, Jensen LJ, Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(4):1075-9. DOI: 10.1093/nar/gkv1075.
7. Dong J, Wang NN, Yao ZJ, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D, Lu AP, Cao DS. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J Cheminform.* 2018;10(1):29. DOI: 10.1186/s13321-018-0283-x.
8. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;42717. DOI: 10.1038/srep42717.
9. Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J Med Chem.* 2015;58(9):4066-72. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
10. Verdonk ML, Cole JC, Hartshorn MJ, Murray CW, Taylor RD. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins.* 2003;52(4):609-23. DOI: 10.1002/prot.10465.
11. PreADMET. Available from: <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>.
12. Hughes TB, Miller GP, Swamidass SJ. Modeling Epoxidation of Drug-like Molecules with a Deep Machine Learning Network. *ACS Central Science.* 2015;1(4):168-80. DOI: 10.1021/acscentsci.5b00131.
13. Hughes TB, Swamidass SJ. Deep Learning to Predict the Formation of Quinone Species in Drug Metabolism. *Chem. Res. Toxicol.* 2017;30(2):642–56. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00385.
14. Hughes TB, Miller GP, Swamidass SJ. Site of Reactivity Models Predict Molecular Reactivity of Diverse Chemicals with Glutathione. *Chemical Research in Toxicology.* 2015;28(4):797-809. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00017.
15. Hughes TB, Dang NL, Miller GP, Swamidass SJ. Modeling Reactivity to Biological Macromolecules with a Deep Multitask Network. *ACS Cent. Sci.* 2016;2(8):529-37. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00162.
16. Dang NL, Hughes TB, Miller GP, Swamidass SJ. Computationally Assessing the Bioactivation of Drugs by N-Dealkylation. *Chem Res Toxicol.* 2018;31(2):68-80. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.7b00191.
17. Hughes TB, Swamidass SJ. Deep Learning to Predict the Formation of Quinone Species in Drug Metabolism. *Chem. Res. Toxicol.* 2017;30(2):642-56. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00385.
18. Dang NL, Matlock MK, Hughes TB, Swamidass SJ. The Metabolic Rainbow: Deep Learning Phase I Metabolism in Five Colors. *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2020;60(3):1146-64. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00836.
19. Dang NL, Hughes TB, Krishnamurthy V, Swamidass SJ. A Simple Model Predicts UGT-Mediated Metabolism. *Bioinformatics.* 2016;32(20):3183-89. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw350.
20. Kabir A, Muth A. Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules. *Pharmacol Res.* 2022;176:106055. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106055.
21. Minie M, Chopra G, Sethi G, Horst J, White G, Roy A, Hatti K, Samudrala R. CANDO and the infinite drug discovery frontier. *Drug Discov Today.* 2014;19(9):1353-63. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.06.018.
22. Saini M, Parihar N, Soni S, Sharma V. Drug Repurposing: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development.* 2020;8(4):194-212. DOI: 10.22270/ajprd.v8i4.634.
23. Kinnings SL, Liu N, Tonge PJ, Jackson RM, Xie L, Bourne PE. A machine learning-based method to improve docking scoring functions and its application to drug repurposing. *J. Chem. Inf. Model.* 2011;51:408-19. DOI: 10.1021/ci100369f.

24. How to pick the best PDB structure for your target protein: A Comprehensive Guide. Available from: <https://drugmarvel.wordpress.com/2023/10/20/how-to-pick-the-best-pdb-structure-for-your-target-protein-a-comprehensive-guide/>.
25. Gan JH, Liu JX, Liu Y, Chen SW, Dai WT, Xiao ZX, Cao Y. DrugRep: an automatic virtual screening server for drug repurposing. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):888-896. DOI: 10.1038/s41401-022-00996-2.
26. Hussein HA, Borrel A, Geneix C, Petitjean M, Regad L, Camproux AC. PockDrug-Server: a new web server for predicting pocket druggability on holo and apo proteins. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(W1):W436-42. DOI: 10.1093/nar/gkv462
27. Bender BJ, Gahbauer S, Lutgens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM et al. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc.* 2021;16(10):4799-4832. DOI: 10.1038/s41596-021-00597-z.
28. Purnawan P. Docking Tutorial Using Autodock Vina version 1.2.3 (2021) and AutoDock-GPU Version 1.5.3. ResearchGate. 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.23334.60483.
29. Irwin JJ, Tang KG, Young J, Dandarchuluun C, Wong BR, Khurelbaatar M, Moroz YS et al. ZINC20-A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. *J Chem Inf Model.* 2020;60(12):6065-73. DOI: 10.1021/acs.jcim.0c00675.
30. Sterling T, Irwin JJ. ZINC 15--Ligand Discovery for Everyone. *J Chem Inf Model.* 2015;55(11):2324-37. DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00559.
31. Hann MM, Oprea TI. Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research. *Curr Opin Chem Biol.* 2004;8(3):255-63. DOI: 10.1016/j.cbpa.2004.04.003.
32. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2000;44(1):235-49. DOI: 10.1016/s1056-8719(00)00107-6.
33. David R, Armstrong B, Matthew C, Alice C, Deepti G, Abhik M. Protein Structure Databases. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology.* Ranganathan S, Gribskov M, Nakai K, Schönbach C, editors. Academic Press; 2019. p. 460-71. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.20280-X.
34. Godnow RA, Jr P, Bleicher K. Chemoinformatic tools for library and the hit-to-lead process: a user's perspective. OPREA, T.1. (ed.) Willey-VCH, Weinheim; 2004. P. 381-435.
35. Skinnider MA, Stacey RG, Wishart DS. Chemical language models enable navigation in sparsely populated chemical space. *Nat Mach Intell.* 2021;3:759-70. DOI: 10.1038/s42256-021-00368-1.
36. Irwin JJ, Shoichet BK. ZINC--a free database of commercially available compounds for virtual screening. *J Chem Inf Model.* 2005;45(1):177-82. DOI: 10.1021/ci049714+.
37. Zdravil B, Felix E, Hunter F, Manners EJ, Blackshaw J, Corbett S, de Veij M et al. The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(D1):D1180-92. DOI: 10.1093/nar/gkad1004.
38. United National Library of Medicine, National Institutes of Health, Hazardous Substance Data Bank (HSDB), Toxicology Data Network®, Bethesda, MD. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
39. Bayne K, Laws M. Regulations and Policies Relating to the Care and Use of Nonhuman Primates in Biomedical Research. In: Abee K, Mansfield K, Tardif S, Morris T, editors. *American College of Laboratory Animal Medicine, Nonhuman Primates in Biomedical Research (2-nd Ed.)*, Academic Press; 2012. p. 35-56. DOI: 10.1016/B978-0-12-381365-7.00002-9.
40. Knox C, Law V, Jewison T, Liu P, Ly S, Frolkis A, Pon A et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:D1035-41. DOI: 10.1093/nar/gkq1126.
41. Knox C, Law V, Jewison T, Liu P, Ly S, Frolkis A, Pon A et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:D1035-41. DOI: 10.1093/nar/gkq1126.
42. Wang Y, Bolton E, Dracheva S, Karapetyan K, Shoemaker BA, Suzek TO, Wang J et al. An overview of the PubChem BioAssay resource. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:D255-66. DOI: 10.1093/nar/gkp965.
43. Shivanyuk A, Ryabukhin S, Bogolyubsky AV, Mykytenko DM. Enamine real database: Making chemical diversity real. *Chimica Oggi.* 2007;25:58-59.
44. Chen JH, Linstead E, Swamidass SJ, Wang D, Baldi P. ChemDB update--full-text search and virtual chemical space. *Bioinformatics.* 2007 Sep 1;23(17):2348-51. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm341.
45. Seiler KP, George GA, Happ MP, Bodycombe NE, Carrinski HA, Norton S, Brudz S et al. ChemBank: a small-molecule screening and cheminformatics resource database. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:D351-9. DOI: 10.1093/nar/gkm843.
46. Rio A, Barbosa AM, Caporuscio F. CoCoCo: a free suite of multiconformational chemical databases for high-throughput virtual screening purposes. *Mol. Biosyst.* 2010;6(11):2122-28. DOI:10.1186/1758-2946-3-S1-P2.
47. Chen H, Kogej T, Engkvist O. Cheminformatics in Drug Discovery, an Industrial Perspective. *Mol Inform.* 2018;37(9-10):e1800041. DOI: 10.1002/minf.201800041.
48. Khalfaoui A, Noumi E, Belaabed S, Aouadi K, Lamjed B, Adnan M, Defant A et al. LC-ESI/MS-Phytochemical Profiling with Antioxidant, Antibacterial, Antifungal, Antiviral and In Silico Pharmacological Properties of Algerian *Asphodelus tenuifolius* (Cav.) Organic Extracts. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(4):628. DOI: 10.3390/antiox10040628.
49. Roche O, Guba W. Computational chemistry as an integral component of lead generation. *Mini Rev Med Chem.* 2005;5(7):677-83. DOI: 10.2174/1389557054368826.
50. Buckley ME, Ndukwe ARN, Nair PC, Rana S, Fairfull-Smith KE, Gandhi NS. Comparative Assessment of Docking Programs for Docking and Virtual Screening of Ribosomal Oxazolidinone Antibacterial Agents. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(3):463. DOI: 10.3390/antibiotics12030463.

51. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.* 1998;19(14):1639-62.
52. Ewing TJ, Makino S, Skillman AG, Kuntz ID. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J Comput Aided Mol Des.* 2001;15(5):411-28. DOI: 10.1023/a:1011115820450.
53. Verdonk ML, Cole JC, Hartshorn MJ, Murray CW, Taylor RD. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins.* 2003;52(4):609-23. DOI: 10.1002/prot.10465.
54. Warren GL, Andrews CW, Capelli AM, Clarke B, LaLonde J, Lambert MH, Lindvall M et al. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J Med Chem.* 2006;49(20):5912-31. DOI: 10.1021/jm050362n.
55. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, Repasky MP et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem.* 2004;47(7):1739-49. DOI: 10.1021/jm0306430.
56. McGann M. FRED and HYBRID docking performance on standardized datasets. *J Comput Aided Mol Des.* 2012;26(8):897-906. DOI: 10.1007/s10822-012-9584-8.
57. Chen R, Li L, Weng Z. ZDOCK: an initial-stage protein-docking algorithm. *Proteins.* 2003;52(1):80-7. DOI: 10.1002/prot.10389.
58. Lohning AE, Levonis SM, Williams-Noonan B, Schweiker SS. A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(18):2023-2040. DOI: 10.2174/1568026617666170130110827.
59. Ali J, Camilleri P, Brown MB, Hutt AJ, Kirton SB. In silico prediction of aqueous solubility using simple QSPR models: the importance of phenol and phenol-like moieties. *J Chem Inf Model.* 2012;52(11):2950-7. DOI: 10.1021/ci300447c.
60. Burlacu A. *Computational Drug Discovery and Design.* 2nd ed. Humana press. 2023. 356 p.

Відомості про авторів

Загрчук О. Г. – студентка III курсу медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: zagrychuk_olegry@tdmu.edu.ua.

Матяшчук Ю. О. – студент IV курсу фармацевтичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: matyashchuk_yulole@tdmu.edu.ua.

Коржовська В. В. – студентка V курсу фармацевтичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: korjovska_vikval@tdmu.edu.ua.

Мілян І. І. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: milian@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-8920-3941.

Польовий Д. О. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: dpolov@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-1036-9763.

Загрчук Г. Я. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: zagrychuk@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0003-4361-1680.

Демид А. Є. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: demyd@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0001-8275-1307.

Information about the authors

Zahrychuk O. H. – 3th year student of the Medicine Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: zagrychuk_olegry@tdmu.edu.ua.

Matyashchuk U. O. – 4th year student of the Pharmaceutical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: matyashchuk_yulole@tdmu.edu.ua.

Korjovska V. V. – 5th year student of the Pharmaceutical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: korjovska_vikval@tdmu.edu.ua.

Milian I. I. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: milian@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-8920-3941.

Poliovyi D. O. – PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: dpolov@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-1036-9763.

Zahrychuk H. Ya. – PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: zagrychuk@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0003-4361-1680.

Demyd A. Ye. – PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil Ukraine. E-mail: demyd@tdmu.edu.ua, ORCID: 0000-0001-8275-1307.