

Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев

Розробка моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *in silico* моделювання, гематоенцефалічний бар'єр, експертна система, інтраназальна форма, церебропротектори

Створення нових фармакотерапевтичних засобів передбачає проведення різноманітних досліджень з фармацевтичної розробки – обґрунтування діючих речовин та їхніх концентрацій у майбутній лікарській формі; вибір виду лікарської форми та підбір відповідних допоміжних речовин, таких як розчинники, наповнювачі, регулятори рН, модифікатори консистенції, солюбілізатори, сурфактанти та ін.; здійснення теоретичних і практичних досліджень щодо перевірки можливої взаємодії між обраними діючими та допоміжними сполуками; вивчення показників стабільності обраної лікарської форми; опрацювання технологічних прийомів виготовлення лікарської форми в умовах екстемпорального або промислового виробництва з характерною критичних стадій виробництва; обґрунтування вибору раціональної упаковки для майбутньої лікарської форми [1–3].

Натепер для транспортування активних фармацевтичних інгредієнтів до організму людини використовуються різноманітні способи доставки, які поділяють на інвазивні (парентеральні) та неінвазивні (пероральні, ректальні, сублінгвальні, трансдермальні, назальні). Тривалий час назальний шлях використовував-

ся для терапії місцевих симптомів носової порожнини – алергічного риніту, закладеності носа, у разі простудних захворювань, евакуаційної терапії (промивання). Останнім часом проведені численні дослідження щодо перспективності застосування назального шляху для доставки діючих речовин системної дії. Так, були розроблені назальні лікарські форми з різними діючими речовинами – анальгетиками, гормонами, вакцинами, вітамінами, серцево-судинними засобами, антидепресантами [4–6].

Анатомічні особливості носової порожнини, а саме, слизова оболонка з пористим тонким епітеліальним шаром клітин і відносно великою площею поглинання (150 см²), присутністю нервових закінчень, які переходять у нюхову цибулину головного мозку, спонукають до створення назальних церебропротективних засобів для транспортування активної діючих речовин безпосередньо в мозок. Такий шлях введення забезпечуватиме швидке поглинання діючих речовин з низькою можливістю передозування порівняно з пероральним прийомом і нівелювання метаболізму першого проходження крізь печінку та впливу агресивного середовища шлунково-кишкового тракту на активні сполуки лікарської форми [7, 8].

За фармацевтичної розробки назальних лікарських форм церебропротективної дії потрібно враховувати різноманітні фактори: біологічні, фізико-хімічні, технологічні, які

ймовірно впливатимуть на ефективність транспортування активних фармацевтичних сполук через ніс-мозок. Одним з вагомих біологічних факторів є проникність діючих компонентів крізь гематоенцефалічний бар'єр, який виконує захисну функцію центральної нервової системи завдяки наявності в ендотелії капілярів щільних контактів між собою, і відносно товстої базальної мембрани в капілярах. Характерною особливістю гематоенцефалічного бар'єра є його вибіркова проникність до низькомолекулярних поживних речовин, таких як амінокислоти, глюкоза та ін. Вважається, що високомолекулярні сполуки мають досить обмежений транспорт [9, 10].

Моделювання проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр здійснювалось різними способами, наприклад, дослідниками розраховувались показники LogBB, LogP, LogD, які потім апроксимувались до експериментальних даних шляхом створення продукційних правил – «якщо – то» [11, 12]. Проте різний механізм транспорту (пасивний й активний), а також різноманіття активнодіючих сполук ускладнює створення продукційних правил. Враховуючи вищезазначене, актуальним і перспективним є застосування *in silico* моделювання для створення моделей машинного навчання прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр з метою використання їх в експертній системі «ExpSys Nasalia» за розробки назальних засобів церебропротективної дії.

Мета дослідження – створення моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Матеріали та методи. Матеріали для дослідження, а саме створення

датасету для навчання моделей брали шляхом аналізу бібліотеки PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) у ручному режимі за ключовими словами («bbb penetration», «in silico bbb test», «Blood-Brain Barrier Permeability», «Blood Brain Barrier»). У датасет вносили дані молекули у вигляді специфікації спрощеного представлення молекул у рядку введення (SMILES) і класифікаційні позначки: 1 – проникає, 0 – не проникає. SMILES для знайдених речовин шукали за допомогою сервісу PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Використовували набір методів бінарної класифікації машинного навчання (rucaret.org), мову програмування python 3.8 (python.org) у середовищі управління пакетами miniconda (conda.io). Програмування пайплайну (pipeline) здійснювали за допомогою пакета jupyter notebook (jupyter.org). Генерацію ознак у датасеті зі SMILES проводили за допомогою пакета RDKit (rdkit.org).

Результати та їх обговорення. Пайплайн розробки моделей включав наступні етапи: завантаження датасету, генерація ознак датасету, нормалізація датасету (перевірка на наявність пропущених даних, заповнення їх або видалення молекули), вибір кращих трьох моделей класифікації за критерієм AUC (від 0.5 до 1), оптимізація обраних моделей, збереження моделей для використання в експертній системі «ExpSys Nasalia».

На початку дослідження імпортували необхідні бібліотеки для роботи моделювання, потім завантажували створений датасет з даними та проводили генерацію ознак молекул (feature engineering) шляхом послідовної обробки SMILES (рис. 1). Як ознаки (дескриптори) використовували: ключі MACCS (Molecular ACCess System keys), молекулярну масу

(molecular_weight, Molecular weight), коефіцієнт розподілення (log_p, Wildman-Crippen LogP value), молекулярну рефракцію (log_mr, Wildman-Crippen MR value), кількість акцепторів Н-зв'язків Ліпінського для молекули (num_lipinskiy_hba, number of Lipinski H-bond acceptors for a molecule), кількість донорів Н-зв'язків Ліпінського для молекули (num_lipinskiy_hbd, number of Lipinski H-bond donors for a molecule), кількість донорів Н-зв'язків для молекули (h_bond_donor, number of H-bond donors for a molecule), кількість акцепторів Н-зв'язку для молекули (h_bond_acceptors, number of H-bond acceptors for a molecule), кількість рухомих зв'язків молекули (rotatable_bonds, number of rotatable bonds for a molecule), число атомів (number_of_atoms), площу топологічної полярної поверхні (tpsa, topological polar surface area), формальний заряд молекули (formal_charge, formal charge for the molecule), кількість важких атомів (heavy_atoms, number of heavy atoms), правило 5 Ліпінського – (lipinski_rule_of_5, Lipinski's rule of five), фільтр Гоше (ghose_filter, Ghose filter), фільтр Вебер (veber_filter, Veber filter), правило трьох (rule_of_3, rule of three), REOS Filter (reos_filter, rapid elimination of swill), логарифм співвідношення концентрації речовини в мозку до плазми, розрахований

за Clark (log_bb_clark, logarithm value of brain to plasma concentration ratio) [13, 14], логарифм співвідношення концентрації речовини в мозку до плазми, розрахований за Rishton (log_bb_rishton, logarithm value of brain to plasma concentration ratio) [13, 14].

Після наповнення датасету ознаками молекул проводили вибір трьох найкращих методів бінарної класифікації з тринадцяти найрозповсюдженіших. Вибір бібліотеки машинного навчання PyCaret обумовлений простотою її використання (рис. 2). Для побудови пайплайну порівняно з іншими бібліотеками, такими як Tensorflow, Keras, PyTorch, Scikit-learn, потрібно використати невелику кількість програмного коду, що в результаті дозволяє за більш короткий час перевірити більшу кількість гіпотез й обрати кращу модель для прогнозування проникності активних фармацевтичних інгредієнтів крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Дослідний датасет поділяли випадковим чином на датасет для навчання, який у результаті містив 1427 сполук, і датасет для перевірки 612 сполук. У подальшому навчання моделей проводили на датасеті для навчання. Отримали наступні результати (рис. 3).

Отримані дані свідчать, що найперспективнішими за критерієм AUC є моделі машинного навчання: випадковий ліс (Random Forest Classifier), класифікатор додаткових дерев

```
Ввод [214]: #Імпортуємо бібліотеки для конструювання ознак молекул (feature engineering) та для класифікації
import pandas as pd
from rdkit.Chem import AllChem, Descriptors, MolFromSmiles, Crippen, rdMolDescriptors, rdchem, QED, rdMolops, MACCSkeys
from pycaret.classification import *
from pycaret.datasets import get_data

Ввод [215]: dataset = pd.read_csv(filepath_or_buffer='BBB_Permeability.csv')
dataset.set_index('num', inplace=True)

Ввод [216]: # Функція характеризує молекулу у вигляді ключів MACCS (Molecular ACCESS System) keys
def get_feature(smiles):
    try:
        mol_maccskeys = [int(x) for x in MACCSkeys.GenMACCSkeys(MolFromSmiles(smiles)).ToBitString()]
        res_df = pd.DataFrame([mol_maccskeys, mol_maccskeys]).iloc[0]
        return res_df
    except Exception as e:
        return []
```

Рис. 1. Імпорт бібліотек для генерації ознак молекул і створення моделей машинного навчання

```

classification = setup(data, target = 'penetration', session_id=3,
                      imputation_type='iterative', normalize = True, transformation = True,
                      remove_multicollinearity = True, multicollinearity_threshold = 0.90,
                      log_experiment=False, n_jobs=-1,
                      numeric_features=[ 'num_lipinskiy_hbd',
                                         'h_bond_donor',
                                         'formal_charge',
                                         'heavy_atoms',
                                         'lipinski_rule_of_5',
                                         'veber_filter',
                                         'ghose_filter',
                                         'rule_of_3',
                                         'reos_filter',
                                         'log_bb_clark',
                                         'log_bb_rishton'],
                      feature_selection = True,
                      experiment_name='bbb_p_predict')

```

Рис. 2. Налаштування бібліотеки PyCaret для вибору методів бінарної класифікації

(Extra Trees Classifier) і Light Gradient Boosting Machine, в яких AUC 0,9192, 0,9186, 0,9151 відповідно. Тому для подальших досліджень обрали саме ці моделі. Для кожної з моделей вивчали ознаки, які впливають на точність класифікації (рис. 4).

Як видно з наведених даних рисунка 4, у дослідних моделях класифікації важливість ознак має різну вагу та послідовність. Так, у моделі Random Forest Classifier найвагомішими є *tpsa*, *h_bond_donor*, *log_p*, *molecular_weight*. Для моделі Light Gradient Boosting Machine – *log_p*, *molecular_weight*, *tpsa*. Extra Trees Classifier виділяє тільки *veber_filter*. На наступному етапі, використовуючи техніки більш точного підбору гіперпараметрів моделей, проводили їхню оптимізацію за критерієм AUC (рис. 5).

Після проведених оптимізацій для навчених моделей виконували метод

ансамблювання (змішування), який здійснює консенсус для формування остаточних прогнозів, при цьому використовуються різні алгоритми машинного навчання з метою прогнозування середньої ймовірності для кінцевого результату.

На наступному етапі проводили перевірку навчених моделей на датасеті для перевірки, який не використовували для навчання моделей. Отримали наступні результати (рис. 6).

Таким чином, були розроблені моделі машинного навчання бінарної класифікації, які дозволяють прогнозувати проникність активних фармацевтичних інгредієнтів крізь гематоенцефалічний бар'єр. Прогнозування *in silico* дозволить дослідникам на етапі фармацевтичної розробки нових інтраназальних лікарських форм більш ефективно здійснювати підбір допоміжних інгредієнтів, наприклад,

```
show_best_models = compare_models(sort = 'AUC')
```

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
rf	Random Forest Classifier	0.8908	0.9192	0.9668	0.8972	0.9305	0.6769	0.6893	0.3180
et	Extra Trees Classifier	0.8948	0.9186	0.9628	0.9047	0.9326	0.6936	0.7036	0.2990
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	0.8758	0.9151	0.9509	0.8926	0.9205	0.6373	0.6465	0.0510
gbc	Gradient Boosting Classifier	0.8697	0.9095	0.9535	0.8841	0.9172	0.6131	0.6248	0.1460
knn	K Neighbors Classifier	0.8677	0.8926	0.9456	0.8877	0.9154	0.6128	0.6226	0.1030
lr	Logistic Regression	0.8687	0.8866	0.9429	0.8905	0.9157	0.6200	0.6278	0.9210
lda	Linear Discriminant Analysis	0.8658	0.8842	0.9456	0.8854	0.9143	0.6061	0.6150	0.0220
ada	Ada Boost Classifier	0.8567	0.8761	0.9389	0.8797	0.9082	0.5826	0.5906	0.0660
nb	Naive Bayes	0.7977	0.8244	0.8234	0.9013	0.8574	0.5020	0.5125	0.0110
qda	Quadratic Discriminant Analysis	0.8257	0.8085	0.8845	0.8858	0.8827	0.5336	0.5420	0.0210
dt	Decision Tree Classifier	0.8167	0.7597	0.8726	0.8835	0.8777	0.5106	0.5125	0.0150
svm	SVM - Linear Kernel	0.8427	0.0000	0.9230	0.8764	0.8980	0.5501	0.5666	0.0190
ridge	Ridge Classifier	0.8718	0.0000	0.9562	0.8844	0.9187	0.6176	0.6303	0.0120

Рис. 3. Вибір моделей машинного навчання бінарної класифікації (сортування за AUC)

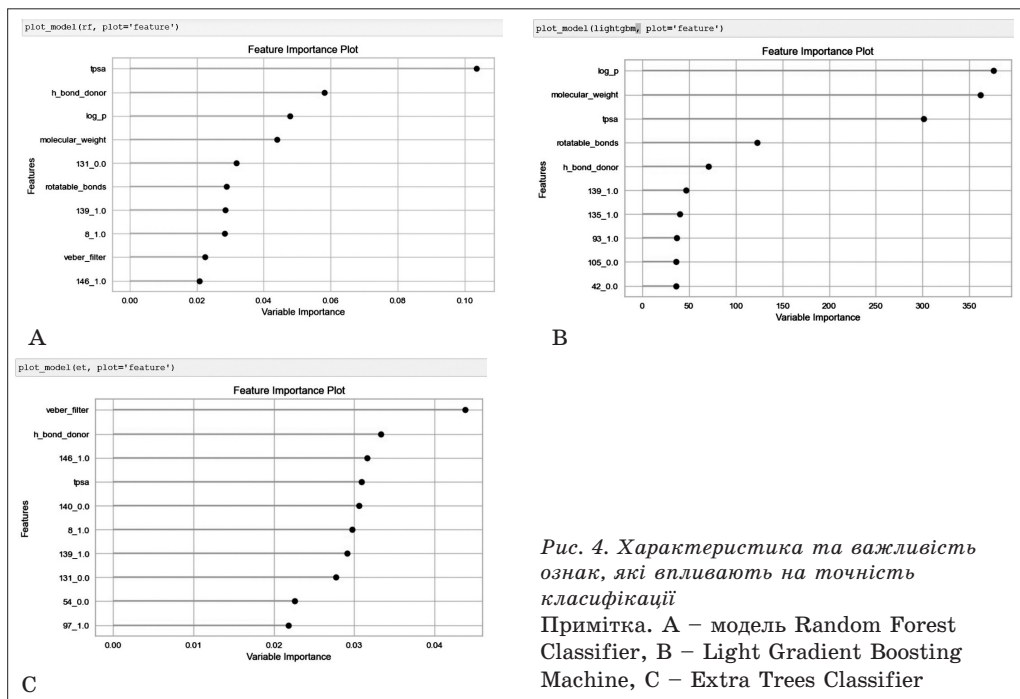


Рис. 4. Характеристика та важливість ознак, які впливають на точність класифікації
Примітка. А – модель Random Forest Classifier, В – Light Gradient Boosting Machine, С – Extra Trees Classifier

```

tuned_top3 = [tune_model(i, n_iter=300, fold=20, optimize = 'AUC') for i in [rf, lightgbm, et]]
bagged_top3 = [ensemble_model(i, method = 'Bagging',
                             n_estimators = 300, fold=20,
                             optimize = 'AUC') for i in [rf, lightgbm, et]]
blender = blend_models(estimator_list = tuned_top3, method = 'soft')

```

Рис. 5. Оптимізація підбору гіперпараметрів моделей

```

unseen_predictions = predict_model(stacker, data=data_unseen)
from pycaret.utils import check_metric
check_metric(unseen_predictions['penetration'], unseen_predictions['Label'], metric = 'AUC')

```

0.8229

Рис. 6. Перевірка прогнозування моделі на валідаційному датасеті

додавати до складу рецептури енансери адсорбції. Створені моделі розміщені на веб сервері експертної системи «ExpSys Nasalia» (nasalia.zsmu.zp.ua) у розділі розрахунки.

Висновки

1. У результаті проведеного дослідження були створені моделі машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр.

2. За критерієм AUC найперспективнішими виявились моделі Random Forest Classifier, Light Gradient Boosting Machine, Extra Trees Classifier.

3. Використання обраних моделей в експертній системі «ExpSys Nasalia» дозволяє прогнозувати вибір допоміжних речовин при розробці назальних засобів церебро-протективної дії.

- Quality by Design: Concept to Applications. S. Swain, R. Parhi, B. R. Jena et al. *Curr Drug Discov Technol.* 2019. V. 16 (3). P. 240–250.
- Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. S. Politis, P. Colombo, G. Colombo et al. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017. V. 43 (6). P. 889–901.
- Фармацевтична розробка та впровадження лікарських плівок: лабораторія – аптека – клініка. І. О. Власенко, Л. Л., Давтян О. Я. Коритнюк та ін. *Фармацевтичний часопис.* 2012. № 1. С. 24–27.
- Mathias N. R., Hussain M. A. Non-invasive systemic drug delivery: developability considerations for alternate routes of administration. *J. Pharm Sci.* 2010. V. 99 (1). P. 1–20.

5. Бурлака Б. С. Використання сучасного програмного забезпечення в систематизації літературних даних по інтраназальним лікарським засобам. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 29–31.
6. Alshweiat A., Ambrus R., Csoka I. Intranasal Nanoparticulate Systems as Alternative Route of Drug Delivery. *Curr Med Chem*. 2019. V. 26 (35). P. 6459–6492.
7. Aderibigbe B. A., Naki T. Design and Efficacy of Nanogels Formulations for Intranasal Administration. *Molecules*. 2018. V. 23 (6). P. 1241.
8. Insights into direct nose to brain delivery: current status and future perspective. D. Mittal, A. Ali, S. Md et al. *Drug Deliv*. 2014. V. 21 (2). P. 75–86.
9. Нейропротекция и нейропластичность. И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Е. А. Нагорная и др. Киев : Логос, 2015. 510 с.
10. Dong X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics*. 2018. V. 8 (6). P. 1481–1493.
11. Chen Y., Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012. V. 64 (7). P. 640–665.
12. Radchenko E. V., Dyabina A. S., Palyulin V. A. Towards Deep Neural Network Models for the Prediction of the Blood–Brain Barrier Permeability for Diverse Organic Compounds. *Molecules*. 2020. V. 25 (24). P. 5901.
13. Blood-brain barrier transport studies, aggregation, and molecular dynamics simulation of multi-walled carbon nanotube functionalized with fluorescein isothiocyanate. S. Shityakov, E. Salvador, G. Pastorin et al. *Int J. Nanomedicine*. 2015. V. 10. P. 1703–1713.
14. Shityakov S., Forster C. *In silico* predictive model to determine vector-mediated transport properties for the blood-brain barrier choline transporter. *Adv Appl Bioinform Chem*. 2014. V. 7. P. 23–36.

Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев

Розробка моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр

Мета дослідження – створення моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Матеріали для дослідження, а саме, датасет для навчання моделей створювали шляхом аналізу бібліотеки PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) у ручному режимі за ключовими словами («bbb penetration», «in silico bbb test», «Blood-Brain Barrier Permeability», «Blood Brain Barrier»). У датасет вносили дані молекули у вигляді специфікації спрощеного представлення молекул у рядку введення (SMILES) і класифікаційні позначки: 1 – проникає, 0 – не проникає. SMILES для знайдених речовин шукали за допомогою сервісу PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Використовували набір методів бінарної класифікації машинного навчання (rusaret.org), мову програмування python 3.8 (python.org) у середовищі управління пакетами miniconda (conda.io). Програмування пайплайну (pipeline) здійснювали за допомогою пакета jupyter notebook (jupyter.org). Генерацію ознак у датасеті зі SMILES проводили за допомогою пакета RDKit (rdkit.org).

У результаті проведеного дослідження були створені моделі машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр. За критерієм AUC найперспективнішими виявились моделі – Random Forest Classifier, Light Gradient Boosting Machine, Extra Trees Classifier. Використання обраних моделей в експертній системі «ExpSys Nasalia» дозволяє прогнозувати вибір допоміжних речовин при розробці назальних засобів церебропротективної дії. Прогнозування *in silico* дозволить дослідникам на етапі фармацевтичної розробки нових інтраназальних лікарських форм більш ефективно здійснювати підбір допоміжних інгредієнтів, наприклад, додавати до складу рецептури енхансери адсорбції.

Створені моделі розміщені на веб сервері експертної системи «ExpSys Nasalia» (nasalia.zsmu.zp.ua) у розділі розрахунки.

Ключові слова: *in silico* моделювання, гематоенцефалічний бар'єр, експертна система, інтраназальна форма, церебропротектори

Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев

Разработка моделей машинного обучения для *in silico* прогноза проницаемости соединений через гематоэнцефалический барьер

Цель исследования – создание моделей машинного обучения для *in silico* прогноза проницаемости соединений через гематоэнцефалический барьер.

Материалы для исследования, а именно, датасет для обучения моделей получали путем анализа библиотеки PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) в ручном режиме по ключевым словам («bbb penetration», «in silico bbb test», «Blood-Brain Barrier Permeability», «Blood Brain Barrier»). В датасет вносили данные молекулы в виде спецификации упрощенного представления молекул в строке ввода (SMILES) и классификационные отметки: 1 – проникает, 0 – не проникает. SMILES для найденных веществ искали с помощью сервиса PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Использовали набор

методов бинарной классификации машинного обучения (pycaret.org) с языком программирования python 3.8 (python.org) в среде управления пакетами miniconda (conda.io). Программирование пайплайнов (pipeline) осуществляли с помощью пакета jupyter notebook (jupyter.org). Генерацию признаков в датасете из SMILES проводили, используя пакет RDKit (rdkit.org).

В результате проведенного исследования были созданы модели машинного обучения для *in silico* прогноза проницаемости соединений через гематоэнцефалический барьер. По критерию AUC наиболее перспективными оказались модели – Random Forest Classifier, Light Gradient Boosting Machine, Extra Trees Classifier. Использование разработанных моделей в экспертной системе «ExpSys Nasalia» позволяет прогнозировать выбор вспомогательных веществ при разработке назальных средств церебропротекторного действия. Прогнозирование *in silico* даст возможность исследователям на этапе фармацевтической разработки новых интраназальных лекарственных форм более эффективно осуществлять подбор вспомогательных ингредиентов, например, добавлять в состав рецептуры энхансеры адсорбции. Созданные модели размещены на веб сервере экспертной системы «ExpSys Nasalia» (nasalia.zsmu.zp.ua) в разделе расчеты.

Ключевые слова: *in silico* моделирование, гематоэнцефалический барьер, экспертная система, интраназальная форма, церебропротекторы

B. S. Burlaka, I. F. Belenichev

Development of machine learning models for *in silico* prediction of the compounds permeability through the blood-brain barrier

The aim of the study is to create machine learning models for *in silico* prediction of the permeability of compounds through the blood-brain barrier.

Materials for research, namely the creation of a dataset for training models, were obtained by analyzing the PubMed library (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) in manual mode, using key words («bbb penetration», «in silico bbb test», «Blood Brain Barrier Permeability», «Blood-Brain-Barrier»). The data was entered into the dataset in the form of a specification of the simplified representation of molecules in the input line (SMILES) and classification marks: 1 – penetrates, 0 – does not penetrate. SMILES for the found substances were searched using the PubChem service (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). As research methods, we used a set of binary classification methods for machine learning (pycaret.org) with the python 3.8 programming language (python.org) in the miniconda package management environment (conda.io). Pipeline programming was carried out using the jupyter notebook package (jupyter.org). Features were generated in the dataset from SMILES using the RDKit package (rdkit.org).

As a result of the research machine learning models were created for *in silico* prediction of the permeability of compounds across the blood-brain barrier. According to the AUC criterion, the most promising were the models – Random Forest Classifier, Light Gradient Boosting Machine, Extra Trees Classifier. The use of the developed models in the «ExpSys Nasalia» expert system makes it possible to predict the choice of excipients in the development of cerebroprotective nasal agents. *In silico* prediction will enable researchers at the stage of pharmaceutical development of new intranasal dosage forms, to more efficiently select auxiliary ingredients, for example, add adsorption enhancers to the formulation. The created models are placed on the webserver of the «ExpSys Nasalia» expert system (nasalia.zsmu.zp.ua) in the calculations section.

Key words: *in silico* modeling, blood-brain barrier, expert system, intranasal form, cerebroprotectors

ORCID ID співавторів:

Бурлака Б. С. ORCID 0000-0003-4539-7331,

Беленічев І. Ф. ORCID 0000-0003-1273-5314

Надійшла: 10 березня 2021 р.

Прийнята до друку: 28 квітня 2021 р.

Контактна особа: Бурлака Богдан Сергійович, кандидат фарм. наук, доцент, кафедра технології ліків, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 66 281 76 73. Електронна пошта: burlakabogdan@gmail.com