

ISSN 0367-3057 (print)
eISSN 2617-9628 (online)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL

80 (3)•2025

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2025. Т.80, № 3. 1–96

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 80, № 3

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ТРАВЕНЬ–ЧЕРВЕНЬ
2025 • Київ
ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Котвицька А. А., Волкова А. В.
Теорія та практика розвитку системи
фармацевтичного забезпечення
на шляху реалізації цілей сталого
розвитку..... 3

*Кабачна А. В., Шановал Т. О.,
Римар М. В.* Управління надмірною
масою тіла: комунікаційні аспекти
взаємодії пацієнтів з аптечними закла-
дами..... 21

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

*Власенко І. О., Давтян Л. Л.,
Коритнюк Р. С.* Аспекти сучасної
професійної підготовки фармацевтів-
інтернів щодо фармацевтичної
технології..... 34

Костюк І. А. Методологія підготовки
студентського проєкту в межах
дисципліни «Оцінка медичних
технологій» для здобувачів другого
(магістерського) рівня спеціальності
І8 Фармація..... 48

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Карпенко Ю. В. *In silico* дослідження
протизапального потенціалу
нових похідних тіопіримідину
з 1,2,4-триазолом як інгібіторів
ключових мішеней запалення..... 58

CONTENT

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Kotvitska A. A., Volkova A. V. Theory
and practice of pharmaceutical supply
system development on the way of
realisation of sustainable development
goals..... 3

*Kabachna A. V., Shapoval T. O.,
Rymar M. V.* Managing excessive
body weight: communication aspects
of patient interaction with pharmacy
institutions..... 21

PHARMACEUTICAL EDUCATION

*Vlasenko I. O., Davtian L. L.,
Korytniuk R. S.* The aspects of modern
professional education of pharmacist
interns about pharmaceutical
technology..... 34

Kostiuk I. A. Methodology for
preparing a student project within
the course «Health Technology
Assessment» for second (master's)
level students in speciality
I8 Pharmacy..... 48

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Karpenko Yu. V. *In silico* study of
the anti-inflammatory potential of
new thiopyrimidine derivatives with
1,2,4-triazole as inhibitors of key
inflammatory targets..... 58

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОПРИМІДИНУ З 1,2,4-ТРИАЗОЛОМ ЯК ІНГІБІТОРІВ КЛЮЧОВИХ МІШЕНЕЙ ЗАПАЛЕННЯ

Ключові слова: тіопіримідини, 1,2,4-триазол, протизапальна активність, *in silico* моделювання, інгібітори мішеней запалення

АНОТАЦІЯ

Хронічне запалення є основним патогенетичним чинником розвитку багатьох тяжких захворювань, охоплюючи ревматоїдний артрит, атеросклероз, нейродегенеративні патології та онкологічні процеси. Одним із ключових напрямів у створенні нових протизапальних препаратів є пошук ефективних та селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (COX-2) із поліпшеним профілем безпеки. Особливий інтерес становлять гетероциклічні системи, зокрема молекулярні гібриди 1,2,4-триазолу та тіопіримідину, які здатні проявляти широку біологічну активність завдяки синергії фармакофорних фрагментів.

Метою цього дослідження є *in silico* оцінка потенційної протизапальної активності ряду S-похідних 4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, модифікованих залишками піримідин-2,4(1H,3H)-діону.

У межах роботи виконано молекулярне моделювання взаємодії 12 нових сполук з активними центрами трьох ключових мішеней запального процесу: COX-2 (5F1A), індукцйбельної NO-синтази (iNOS, 1NSI) та інгібітора ІкВ-кінази (IKK, 3RZF). Моделювання здійснювали за допомогою AutoDock Vina з подальшим аналізом зв'язування за енергетичними параметрами та типами взаємодій з амінокислотними залишками білків-мішеней. Як референтні препарати використовували «Аспірин®» та «Анальгін®».

Результати докінгу свідчать, що більшість досліджуваних похідних проявляють високу спорідненість до COX-2, iNOS та IKK, формуючи стабільні комплекси з енергіями зв'язування в межах -8,2... -9,6 ккал/моль, що перевищує або відповідає активності препаратів порівняння. Встановлено наявність сприятливих водневих та гідрофобних контактів із ключовими амінокислотними залишками активних сайтів.

Таким чином, одержані *in silico* результати демонструють перспективність досліджуваних S-похідних 1,2,4-триазолу як потенційних багатофункціональних інгібіторів медіаторів запалення. Висока афінність до кількох мішеней вказує на можливість подальших досліджень для створення нових протизапальних агентів із комбінованим механізмом дії.

IN SILICO STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY POTENTIAL OF NEW THIOPYRIMIDINE DERIVATIVES WITH 1,2,4-TRIAZOLE AS INHIBITORS OF KEY INFLAMMATORY TARGETS

Key words: thiopyrimidines, 1,2,4-triazole, anti-inflammatory activity, *in silico* modeling, inhibitors of inflammatory targets

ABSTRACT

Chronic inflammation is a major pathogenetic factor in the development of numerous serious diseases, including rheumatoid arthritis, atherosclerosis, neurodegenerative disorders, and various cancers. One of the key approaches in the development of new anti-inflammatory agents involves the search for effective and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors with an improved safety profile. Heterocyclic systems, particularly molecular hybrids of 1,2,4-triazole and thiopyrimidine, are of particular interest due to their potential to exhibit broad biological activity through the synergistic effects of pharmacophoric fragments.

This study aims to evaluate, using *in silico* methods, the potential anti-inflammatory activity of a series of S-derivatives of 4-methyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, modified with pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione residues.

Molecular docking was conducted for 12 novel compounds against the active sites of three key inflammatory targets: COX-2 (PDB ID: 5F1A), inducible nitric oxide synthase (*i*NOS, PDB ID: 1NSI), and IκB kinase (IKK, PDB ID: 3RZF). The docking was performed using AutoDock Vina, followed by analysis of binding energies and interaction types with the amino acid residues of the target proteins. Aspirin® and Analgin® were used as reference drugs.

The results indicate that most of the tested derivatives exhibit high affinity for COX-2, *i*NOS, and IKK, forming stable complexes with binding energies ranging from -8.2 to -9.6 kcal/mol – values that are comparable to or exceed those of the reference drugs. Favorable hydrogen bonding and hydrophobic interactions with key active-site residues were observed.

These *in silico* findings highlight the promising potential of the studied S-derivatives of 1,2,4-triazole as multifunctional inhibitors of inflammatory mediators. Their high affinity for multiple targets suggests the feasibility of further research aimed at developing new anti-inflammatory agents with a combined mechanism of action.

Вступ

Запалення є складною біологічною відповіддю організму на шкідливі стимули, включаючи патогени, ушкоджені клітини та токсичні сполуки. Хронічне запалення лежить в основі патогенезу численних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Крона, атеросклероз, нейродегенеративні захворювання та навіть деякі види раку [1]. Попри значний прогрес у фармакотерапії, наявні протизапальні засоби часто мають обмежену ефективність і супроводжуються серйозними побічними ефектами у разі довготривалого застосування. Тому актуальним завданням сучасної медичної хімії є пошук нових, ефективних та безпечних інгібіторів ключових мішеней запалення.

Гетероциклічні сполуки, зокрема похідні тіопіримідину та 1,2,4-триазолу, породжують значний науковий інтерес завдяки широкому спектру біологічної активності, включаючи протизапальну, протимікробну, протипухлинну та антиоксидантну [2]. Тіопіримідини можуть модулювати активність ферментів, залучених до запального

каскаду, зокрема циклооксигенази-2 (COX-2), інтерлейкіну-6 (IL-6), фактору некрозу пухлини- α (TNF- α) тощо. Інкorporація 1,2,4-триазольного фрагмента до структури тіопіримідину може потенціювати його біологічну активність за рахунок синергічного ефекту або підвищеної здатності до взаємодії з активними центрами мішеней [3, 4].

Циклооксигеназа (COX) представлена двома основними функціональними ізоформами – COX-1 і COX-2, які відрізняються за своєю структурною організацією та фізіологічною роллю. COX-1 є конститутивним ферментом, постійно експресується в більшості тканин і забезпечує утворення простагландинів, що мають захисну дію, зокрема підтримують цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. COX-2, навпаки, є індукованою формою ферменту, активація якої відбувається у відповідь на запальні подразники. Через свою здатність продукувати запальні простагландини, COX-2 вважають ключовим патогенетичним чинником у розвитку запалення [5].

Механізм дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) полягає у пригніченні активності циклооксигенази, що знижує рівень простагландинів у тканинах і, відповідно, зменшує запальну відповідь. Неселективні НПЗЗ інгібують обидві ізоформи COX, забезпечуючи протизапальну та знеболювальну дію, однак їх дія на COX-1 одночасно може спричинити негативні наслідки – порушення захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а також негативний вплив на систему згортання крові.

Селективні інгібітори COX-2 мають перевагу, оскільки вибірково діють лише на індуковану форму ферменту, зберігаючи активність COX-1. Це дає змогу уникнути ушкодження слизової оболонки шлунка та порушення функції тромбоцитів, істотно знижуючи ризик шлунково-кишкових побічних реакцій. Такий механізм дії цих препаратів, пов'язаний з інгібуванням COX-2, підтверджений сучасними науковими дослідженнями [6].

Зокрема, згідно з поданими на рис. 1 даними, пригнічення COX-2 знижує утворення активних форм кисню (ROS), які є важливими регуляторами активації сигнального шляху NF- κ B [7]. Зменшення кількості ROS сприяє стабілізації неактивної форми NF- κ B, пов'язаної з фосфорильованим інгібітором I κ B, що, у свою чергу, гальмує синтез прозапальних медіаторів – таких як оксид азоту (NO) [8], простагландин E2 (PGE2), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α).

Незважаючи на терапевтичну ефективність, селективні інгібітори COX-2 мають певні обмеження, зокрема пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень: інфарктів міокарда, інсультів і тромбоутворення. Тому актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки залишається розроблення нових селективних інгібіторів COX-2 із ліпшим профілем безпеки.

Сучасні обчислювальні підходи, зокрема *in silico* моделювання, є ефективними інструментами для попереднього скринінгу біологічної активності нових сполук, передбачення їх здатності до зв'язування з біомолекулярними мішенями та оцінки фармакологічного профілю. Методи молекулярного докингу дають змогу моделювати взаємодію лігандів із активними сайтами білків, що відкриває можливості для раціонального дизайну нових протизапальних агентів.

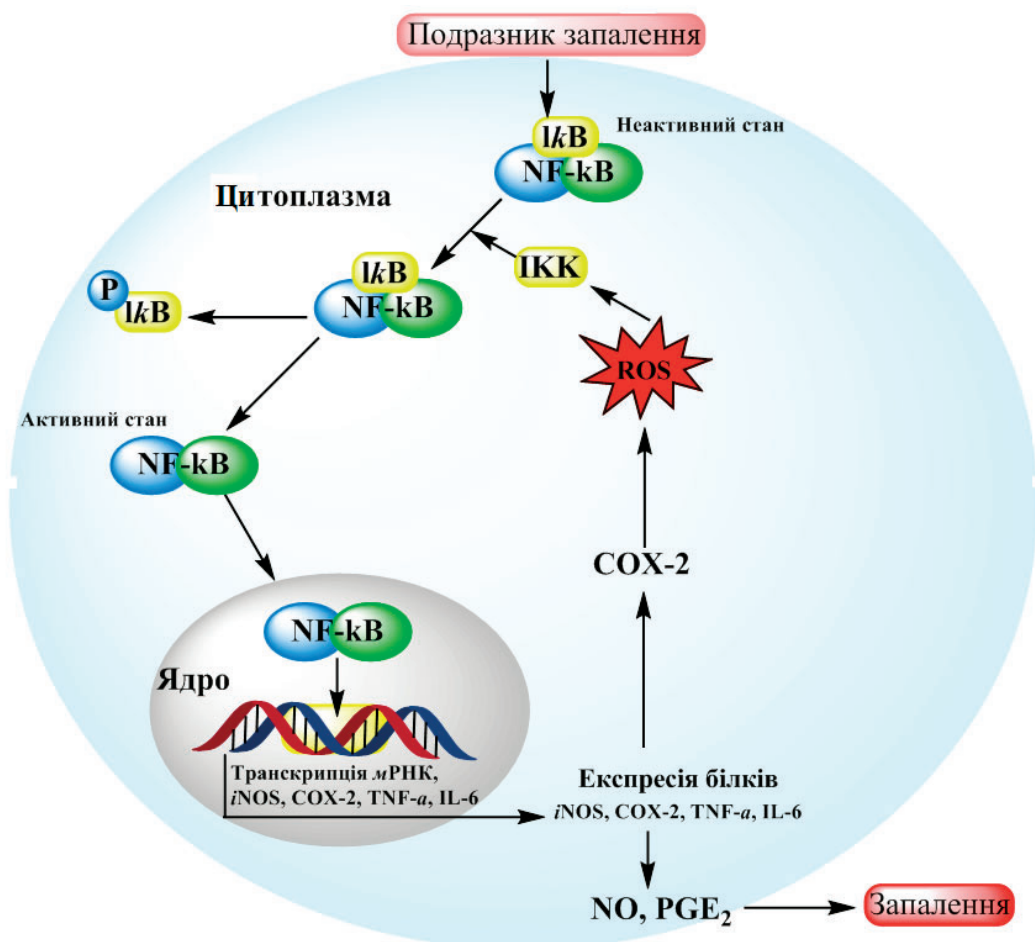


Рис. 1. Передбачуваний протизапальний механізм інгібітора COX-2 [9]

У цій роботі подано *in silico* дослідження нових похідних тіопіримідину, модифікованих фрагментом 1,2,4-триазолу, з метою оцінки їхнього потенціалу як інгібіторів ключових мішеней запалення. Застосовуючи молекулярний докінг та аналіз параметрів взаємодії, ми досліджуємо здатність синтезованих сполук зв'язуватись із COX-2, NO-синтазою та інгібітором ІκВ-кінази, що відіграють ключову роль у розвитку запального процесу. Одержані результати можуть бути корисними для подальшого дослідження сполук-кандидатів протизапальної дії.

Метою нашої роботи була оцінка потенціалу протизапальної активності похідних у ряду S-похідних 4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил(піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів))-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів за допомогою *in silico* методів, що дасть можливість розширити шляхи наукових досліджень і встановити перспективний напрям подальших випробувань для низки цих сполук.

Матеріали та методи дослідження

Предметом нашого дослідження є S-похідні 4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил(піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів))-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (рис. 2, 1–12), які були попередньо синтезовані за відомими методиками [10, 11]. Сполуки порівняння – «Аспірин®» (2-ацетоксibenзойна кислота) та «Анальгін®» (натрій метамізол).

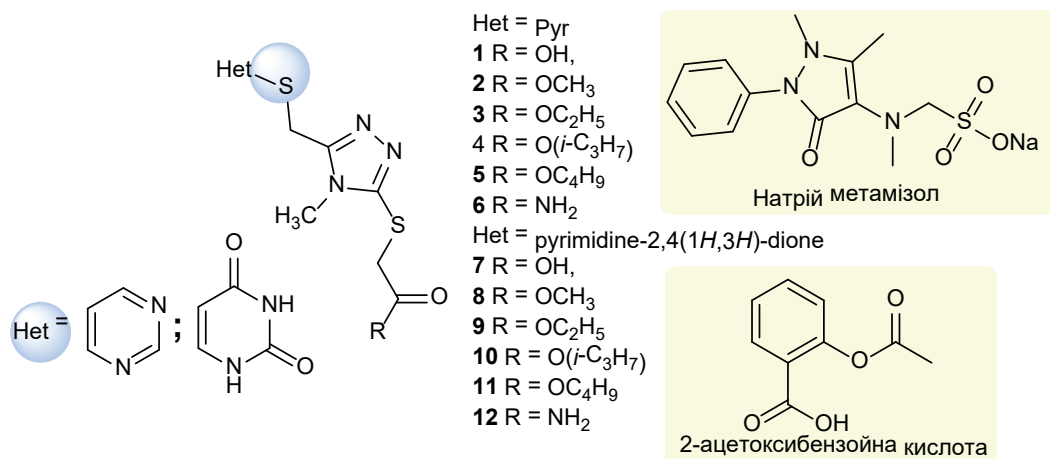


Рис. 2. Молекулярні гібриди 1,2,4-триазолу та піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів як потенційні поліфункціональні агенти з низькою токсичністю

Молекулярний докінг здійснювали за допомогою програми Autodock 4.2.6 [12, 13]. Для скринінгу використовували кристалографічну структуру ферментів людської циклооксигенази-2 (код кристала 5F1A), індукцельної NO-синтаза (код кристала 1NSI) й інгібітора ІкВ-кінази (код кристала 3RZF), отриману з RCSB The Protein Data Bank. Візуалізацію результатів робили за допомогою Schrödinger Release 2018-1: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018. Параметри сітки для зв'язування становили 30 Å × 30 Å × 30 Å, що забезпечувало достатньо великий простір для охоплення всієї області ферменту.

Біодоступність. Дослідження ADME було виконано за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME [14, 15], який використовують для оцінки фармакокінетики, біодоступності та взаємодії малих молекул із ферментами у медичній хімії. У цьому інструменті враховуються шість фізико-хімічних властивостей: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість. Кожна з цих властивостей має визначений фізико-хімічний діапазон, який відображений на візуалізації як рожева зона. Для вважання молекули подібною до лікарських речовин, її радіолокаційна ділянка має знаходитися повністю всередині цієї зони.

Результати дослідження та обговорення

Оцінювання енергії зв'язування досліджуваних сполук із трьома ключовими ферментативними мішенями – циклооксигеназою-2 (COX-2, PDB ID: 5F1A), індукцельною NO-синтазою (*i*NOS, PDB ID: 1NSI) та кіназою ІКК (PDB ID: 3RZF) – дало змогу визначити три найперспективніших кандидати з погляду потенційної проти-запальної активності (табл. 1). Найнижчі значення енергії взаємодії, що свідчать про найвищу афінність до мішеней, мали сполуки **10**, **11** та **12**. Для цих сполук середні значення енергії зв'язування становили відповідно -7,051, -6,967 та -6,968 ккал/моль, що значно перевищує аналогічні показники інших досліджуваних молекул.

Сполука **12** виявила найвищу активність щодо ферменту COX-2 (-7,148 ккал/моль) і водночас демонструвала значну спорідненість до *i*NOS (-7,515 ккал/моль) та ІКК (-6,240 ккал/моль). Це свідчить про її потенціал як широкоспектрового інгібітора медіаторів запалення. Сполука **10** також продемонструвала виражену здатність до інгібування всіх трьох мішеней, особливо *i*NOS (-7,882 ккал/моль), що є найнижчим значенням серед усіх

досліджуваних варіантів. Сполука **11** займає проміжне положення, маючи порівняно високі значення афінності до COX-2 (-6,923), iNOS (-7,753) та IKK (-6,226). Така активність свідчить про здатність цих сполук комплексно впливати на запальні сигнальні шляхи.

Таблиця 1

Результати молекулярного докінгу сполук на ферментах

Хімічна сполука	Енергія зв'язку, ккал/моль		
	5F1A	1NSI	3RZF
Аспірин	-5,285	-7,309	-6,440
Анальгін	-6,777	-7,355	-6,706
Сполука 1	-5,739	-6,755	-6,045
Сполука 2	-5,861	-6,597	-5,698
Сполука 3	-6,209	-6,586	-5,489
Сполука 4	-6,506	-6,959	-5,817
Сполука 5	-6,390	-6,813	-5,769
Сполука 6	-6,334	-7,197	-6,555
Сполука 7	-6,851	-7,291	-5,899
Сполука 8	-6,632	-7,365	-5,954
Сполука 9	-6,856	-7,646	-6,042
Сполука 10	-6,941	-7,882	-6,329
Сполука 11	-6,923	-7,753	-6,226
Сполука 12	-7,148	-7,515	-6,240

Механізм дії цих сполук передбачає насамперед блокування активного центру ферменту COX-2, що призводить до зниження продукції простагландинів – основних медіаторів болю та запалення. Завдяки спорідненості до iNOS сполуки також можуть інгібувати утворення оксиду азоту (NO), який відіграє ключову роль у розвитку запальної відповіді, зокрема за рахунок стимуляції судинної проникності, міграції імунних клітин та активації інших прозапальних цитокінів. Окрім того, взаємодія з IKK потенційно блокує активацію транскрипційного фактора NF-κB, що регулює експресію низки генів, залучених до хронічного запалення, таких як TNF-α, IL-6 та COX-2. Інгібування цього шляху дає змогу знизити рівень прозапальних медіаторів у тканинах і пригальмувати розвиток патологічної імунної відповіді.

Таким чином, виявлені активні сполуки можуть реалізовувати свою біологічну дію шляхом одночасного пригнічення трьох важливих компонентів запального каскаду: COX-2, iNOS та IKK. Комплексне блокування цих мішеней є перспективним підходом до розроблення нових протизапальних засобів із розширеним спектром дії та потенційно зменшеним ризиком побічних ефектів.

Аналіз мережі взаємодій амінокислотних залишків у комплексах найактивнішої дослідженої сполуки **12** із мішенями 5F1A (COX-2), 1NSI (iNOS) та 3RZF (IKK) дає змогу встановити характер її зв'язування та потенційно вищу ефективність порівняно з референтною речовиною анальгіном (табл. 2). Усі три мішені демонструють значну кількість гідрофобних, полярних і заряджених залишків, залучених до зв'язування, проте саме взаємодії сполуки **12** мають більшу глибину та структурну відповідність активним сайтам ферментів.

Для COX-2 (5F1A) сполука **12** формує гідрофобні взаємодії зі залишками PHE A:142, LEU A:142 та PRO A:128, що сприяє фіксації молекули в гідрофобній кише-

ні ферменту. Важливою особливістю є участь декількох полярних залишків (GLN A:374, GLN B:374, ASN A:375, ASN B:375) та імідазольного кільця HID A:226 і HID B:226, які потенційно можуть утворювати водневі зв'язки або π -стекінг із фрагментами ліганду. Крім того, присутність позитивно зарядженого залишку ARG A:376 створює умови для електростатичної взаємодії з аніонними чи полярними групами молекули, що стабілізує комплекс. Це свідчить про гнучке і водночас специфічне закріплення сполуки в активному центрі COX-2.

Таблиця 2

Мережа взаємодій сполук з амінокислотними залишками

Сполука	Амінокислотні залишки та незв'язувальні взаємодії
Анальгін	5F1A – Гідрофобні: PHE A:142, LEU B:145, PRO A:128, VAL B:228, TRP A:139, VAL B:538, TYR B:373; полярні: ASN B:375, GLN A:374, GLN B:374, ASN B:537, HID B:226; іонізовані: позитивно – ARG B:376
	1NSI – Гідрофобні: TRP 194, PHE 369, TRP 372, CYS 200, PRO 350, VAL 352; полярні: ASN 370; іонізовані: негативно – GLU377
	3RZF – Гідрофобні: PRO 224, PHE 219, CYS 114, PHE 111, LEU 108; полярні: ASN 113, GLN 110, ASN 109, HID 425; іонізовані: позитивно – ARG 427, ARG 428, ARG 575
Сполука 12	5F1A – Гідрофобні: PHE A:142, LEU A:142, PRO A:128; полярні: HID A:226, ASN A:375, GLN A:374, GLN B:374, ASN B:375, HID B:226; іонізовані: позитивно – ARG A:376
	1NSI – Гідрофобні: LEU 209, TRP 194, PHE 369, TRP 372, TYR 373, MET 374, MET 434, ILE 201, CYS 200, TYR 489; полярні: ASN 370; іонізовані: негативно – GLU 377.
	3RZF – Гідрофобні: PRO 224, PHE 219, CYS 115, CYS 114, PHE 111, LEU 108; полярні: THR 217, ASN 113, GLN 110, ASN 109, HID 425; іонізовані: позитивно – ARG 427, ARG 428, ARG 575

У разі *i*NOS (1NSI) мережа взаємодій для сполуки **12** є ще більш розгалуженою: до гідрофобної кишені входять залишки TRP 194, PHE 369, TRP 372, TYR 373, MET 374, MET 434, ILE 201, LEU 209, CYS 200 та TYR 489. Така кількість ароматичних та аліфатичних залишків свідчить про міцну гідрофобну упаковку молекули. Полярна взаємодія з ASN 370, а також електростатичне тяжіння до негативно зарядженого GLU 377 посилює специфічність зв'язування. Порівнюючи, анальгін має менш насичену взаємодію з активним сайтом *i*NOS, охоплюючи меншу кількість залишків і демонструючи обмежену полярну комплементарність.

У разі IKK (3RZF), сполука **12** знову демонструє розширену систему взаємодій: гідрофобна кишеня включає PRO 224, PHE 219, CYS 114, CYS 115, PHE 111 та LEU 108. Полярні залишки – GLN 110, THR 217, ASN 109 та ASN 113 – потенційно залучені до водневого зв'язування, тоді як HID 425 сприяє π - π або π -катионній взаємодії. Іонізовані залишки ARG 427, ARG 428 та ARG 575 забезпечують додаткову стабілізацію комплексу через катионні контакти. Анальгін, у свою чергу, хоч і взаємодіє з подібними залишками, проте не виявляє такої глибини комплементарності, що підтверджується нижчим енергетичним профілем його зв'язування.

Отже, аналіз взаємодій свідчить, що сполука **12** має розгалужену та структурно узгоджену мережу контактів з амінокислотними залишками активних центрів усіх трьох ферментів. Її взаємодії охоплюють широкий спектр гідрофобних, полярних та заряджених залишків, що дає змогу досягти високої стабільності комплексів і ефективного блокування функціональної активності мішеней. На відміну від анальгину, який демонструє обмежену гнучкість та нижчу специфічність взаємодій, сполука

12 виявляється більш перспективною з огляду на потенціал багатокомпонентного інгібування запального процесу. Такий профіль взаємодії свідчить про доцільність подальших досліджень цієї сполуки як основи для створення нового класу проти-запальних засобів із комплексним механізмом дії.

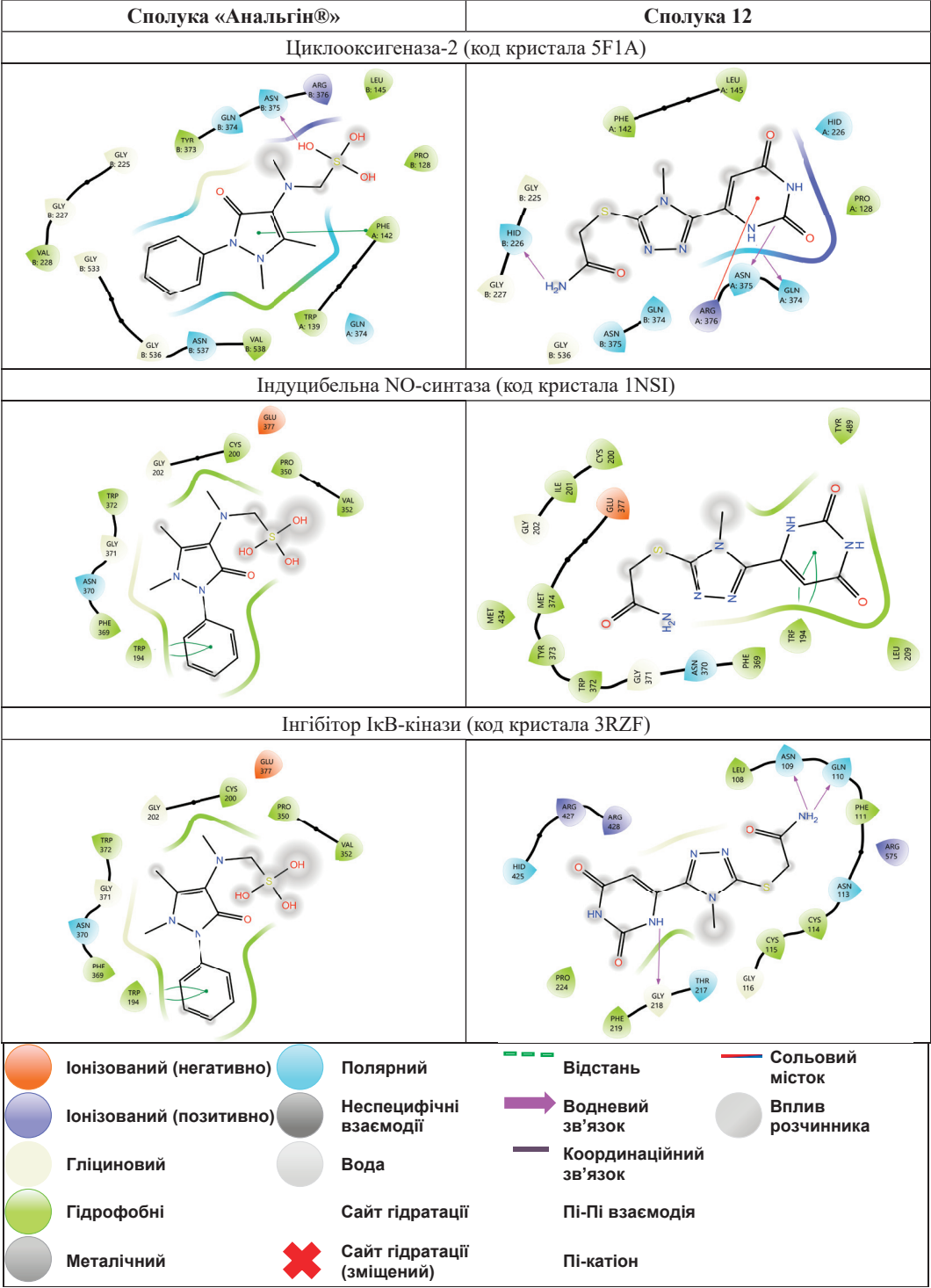


Рис. 3. Мережа взаємодій між ферментами та сполуками «Анальгін®» і 12 (негативно заряджені залишки показано червоним, полярні залишки – блакитним та гідрофобні залишки – зеленим кольором)

На рис. 4 подано аналіз сполук **12** і «Анальгін®», який було оброблено та оцінено за допомогою сервісів SwissADME. Порівняльний аналіз ADME-профілю сполуки **12** та референтного препарату Анальгін дає змогу оцінити їх фармакокінетичні та лікарські властивості, що є критично важливими для визначення перспективності досліджуваного кандидата.

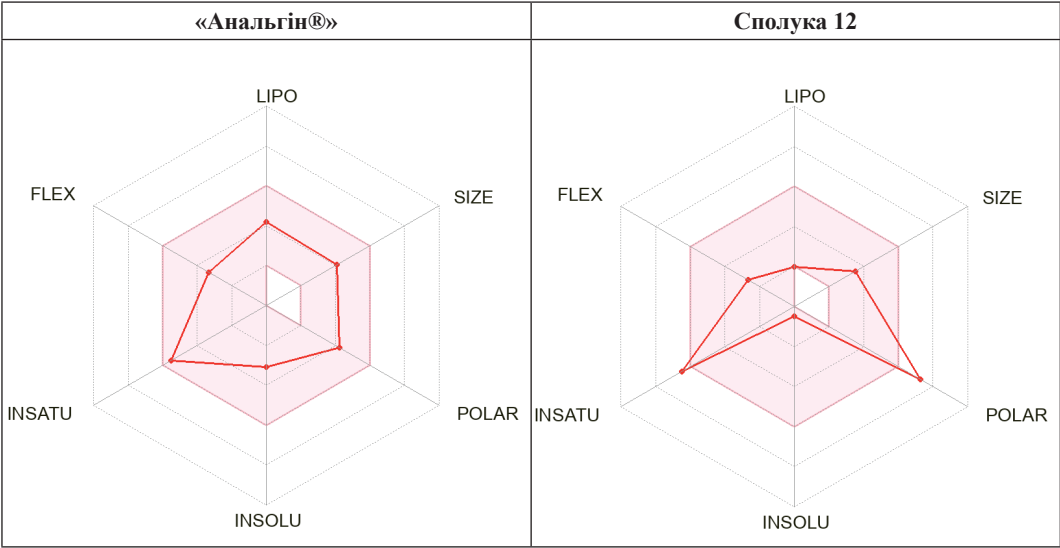


Рис. 4. Біодоступність обраної молекули у програмі SwissADME різноманітними моделями та дані, згруповані в різних напрямках (фізико-хімічні властивості, ліпофільність, фармакокінетика, лікарська схожість і медична хімія)

Фізико-хімічні характеристики свідчать, що обидві сполуки мають прийнятні розміри та структури для потенційної біодоступності. Сполука 12 має меншу молекулярну масу (282,28 г/моль проти 333,34 г/моль у Анальгін), що може позитивно впливати на розповсюдження в організмі. Проте вона має вищу топологічну площу полярної поверхні (TPSA = 164,82 Å²), що перевищує порогові значення у правилах Veber, Egan та Muegge. Це може обмежувати її проникність через біологічні мембрани. Натомість TPSA Анальгін (81,92 Å²) знаходиться в межах оптимального діапазону, що пояснює його високе всмоктування в шлунково-кишковому тракті (GI absorption = high). У сполуки 12 спостерігається низьке GI-всмоктування, що є її суттєвим обмеженням на початковому етапі розвитку як перорального препарату.

Ліпофільність також істотно відрізняється між двома молекулами. У Анальгін середнє значення LogP становить 0,61, що є сприятливим для клітинного проникнення та збалансованого розподілу в організмі. Водночас у сполуки 12 LogP = -0,93, що вказує на її гідрофільність і потенційно утруднене проникнення через ліпідні мембрани. Цей показник разом із високим TPSA підтверджує її низьку мембранну проникність, що також відображено у значно нижчому логарифмі коефіцієнта шкірної проникності (Log Kp = -9,45 см/с проти -7,04 см/с у Анальгін).

Разом із цим, сполука 12 демонструє набагато кращу водорозчинність: за різними моделями вона класифікується як «дуже розчинна» із концентрацією до 91,7 мг/мл,

тоді як Анальгін є просто «розчинним» (до 0,79 мг/мл). Така властивість є перевагою у контексті створення ін'єкційних форм або високодозованих лікарських форм, де розчинність часто є обмежувальним фактором.

З погляду лікарської «подібності» (druglikeness) обидві молекули відповідають критеріям Ліпінські (0 порушень), не мають структурних «тривог» (PAINS, Brenk) і можуть розглядатись як потенційні лігандні основи. Проте Анальгін задовольняє всі додаткові критерії Ghose, Veber, Egan та Muegge, тоді як сполука **12** порушує їх переважно через свою високу полярність. Це говорить про те, що Анальгін ліпше «пристосований» до класичних фільтрів медичної хімії, однак сполука **12** має потенціал бути вдосконаленою через структурну оптимізацію.

Обидві сполуки не інгібують основні ізоферменти системи цитохрому P450, не є субстратами P-gp і не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, що знижує ризик небажаних центральних ефектів. Синтетична доступність сполуки **12** (2,86) є навіть ліпшою, ніж у Анальгіну (3,12), що спрощує її масштабування.

Узагальнюючи, незважаючи на деякі фармакокінетичні обмеження сполуки **12**, її висока розчинність, відсутність токсикаторів, хороша синтетична доступність і відповідність базовим правилам «druglikeness» роблять її перспективним кандидатом для подальшої оптимізації. З урахуванням широкої мережі зв'язування з мішенями (як було показано у попередньому аналізі), сполука **12** має перевагу перед Анальгіном як структурна основа для розроблення нових аналгетичних або протизапальних засобів, зокрема в рамках багатофункціонального інгібування. Подальші модифікації мають бути спрямовані на зниження TPSA та поліпшення GI-проникності.

Висновки

1. Похідні тіопіримідину та 1,2,4-триазолу демонструють перспективні протизапальні властивості, що підтверджується результатами *in silico* досліджень. Зокрема, сполуки **10**, **11** і **12** виявили найвищу афінність до ключових мішеней запалення – COX-2, iNOS та IKK.

2. Молекулярний докінг засвідчив ефективну взаємодію досліджуваних сполук з активними центрами цільових ферментів, що вказує на можливий механізм їх дії як селективних інгібіторів. Це відкриває потенціал для подальшого експериментального дослідження цих сполук як протизапальних агентів.

3. Оцінка ADME-параметрів за допомогою SwissADME показала сприятливі характеристики для частини сполук, зокрема хорошу біодоступність. Це дає змогу розглядати їх як перспективних кандидатів для подальшого доклінічного розроблення.

Автори статті щиро дякують Збройним Силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

1. Espinoza-Culupú A., Del Santos N., Farfán-López M. et al. *In silico* and *in vitro* approach for evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant potential of Mygalin. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. N 23. P. 1–7. <https://doi.org/10.3390/ijms242317019>

2. Кучеренко Л. І., Карпенко Ю. В., Оглобліна М. В. та ін. Моніторинг властивостей похідних 1,2,4-тріазолу щодо створення оригінальних антимікробних препаратів. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024. V. 26. N 6. P. 481–489. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034>
3. Aher S. N., Sonawane S. N., Sonawane P. R. et al. *In silico* drug design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity pyrimidine analogue. *Biotech. Res. Asia*. 2024. V. 21. N 2. P. 741–753. <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/3261>.
4. Ahirwar J., Ahirwar D., Lanjhiyana S. et al. Analgesic and anti-inflammatory potential of merged pharmacophore containing 1,2,4-triazoles and substituted benzyl groups via thio linkage. *J. Heterocyclic Chemistry*. 2018. V. 55. N 9. P. 2130–2141. <https://doi.org/10.1002/jhet.3258>
5. Ahmadi M., Bekeschus S., Weltmann K. D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Med. Chem*. 2022. V. 13. N 5. P. 471–496. <https://doi.org/10.1039/d1md00280e>
6. Федотов С. О., Гоцуля А. С., Карпенко Ю. В. Синтез та анагетична активність нових піразолов-місних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16. № 3. С. 205–212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364>
7. Pattnaik S., Murmu S., Prasad Rath B. et al. *In silico* screening of phytoconstituents as potential anti-inflammatory agents targeting NF-κB p65: an approach to promote burn wound healing. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2024. P. 1–29. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2306199>
8. Ranaweera B. V. L. R., Edward D., Harasgama J. C. et al. Anti-inflammatory activity and selective inhibition of iNOS gene expression by a polyherbal formulation. *J. Ayurveda Integr. Med*. 2025. V. 16. N 1. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2024.101049>
9. Ju Zh., Li M., Xu J. et al. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharm. Sin. B*. 2022. V. 12. N 6. P. 2790–2807. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002>
10. Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Літун А. П. Пошук молекулярних дескрипторів і комп'ютерний прогноз біологічної активності в ряду S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2024. Т. 17. № 1. С. 5–9. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.298027>
11. Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Куліш С. М., Домніч А. В. Синтез і гостра токсичність нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16. № 2. С. 158–164. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586>
12. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem*. 2009. V. 30. N 16. P. 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
13. Bugnon M., Röhrig U. F., Goullieux M., Perez M. A. S. et al. SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res*. 2024. V. 52. N W1. P. W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
14. 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. V. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
15. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res*. 2019. V. 47. W1. P. W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>

References

1. Espinoza-Culupú, A., Del Santos, N., Farfán-López, M., Mendes, E., da Silva Junior, P. I., & Marques Borges, M. (2023). *In silico* and *in vitro* approach for evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant potential of Mygalin. *Int. J. Mol. Sci.*, 24 (23), 1–7. <https://doi.org/10.3390/ijms242317019>
2. Kucherenko, L. I., Karpenko, Yu. V., Ohloblina, M. V., Zazharskyi, V. V., Bilan, M. V., Kulishenko, O. M., ... & Parchenko, V. V. (2024). Monitoryng vlastyvostei pokhidnykh 1,2,4-triazolu shchodo stvorennia oryhnalnykh antymikrobykh preparativ [Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs]. *Zaporozhye Medical Journal*, 26 (6), 481–489. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034> [in Ukrainian].
3. Aher, S. N., Sonawane, S. N., Sonawane, P. R., Surana, K. R., Mahajan, S. K., Patil, D. M., & Katkade, P. N. (2024). *In silico* drug design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity pyrimidine analogue. *Biotech. Res. Asia*, 21 (2), 741–753. <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/3261>

4. Ahirwar, J., Ahirwar, D., Lanjhiyana, S., Jha, A. K., Dewangan, D., & Badwaik, H. (2018). Analgesic and anti-inflammatory potential of merged pharmacophore containing 1,2,4-triazoles and substituted benzyl groups via thio linkage. *J. Heterocyclic Chemistry*, 55 (9), 2130–2141. <https://doi.org/10.1002/jhet.3258>
5. Ahmadi, M., Bekeschus, S., Weltmann, K. D., von Woedtke, T., & Wende, K. (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Med. Chem.*, 13 (5), 471–496. <https://doi.org/10.1039/d1md00280e>
6. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., & Karpenko, Yu. V. (2023). Syntez ta analhetychna aktyvnist novykh pirazolovmisnykh pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-containing derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (3), 205–212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364> [in Ukrainian].
7. Pattnaik, S., Murmu, S., Prasad Rath, B., Singh, M. K., Kumar, S., & Mohanty, C. (2024). *In silico* screening of phytoconstituents as potential anti-inflammatory agents targeting NF-κB p65: An approach to promote burn wound healing. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–29. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2306199>
8. Ranaweera, B. V. L. R., Edward, D., Harasgama, J. C., Abeysekera, A. M., Weerasena, O. V. D. S. J., & Handunnetti, S. M. (2025). Anti-inflammatory activity and selective inhibition of iNOS gene expression by a polyherbal formulation. *J. Ayurveda Integr. Med.*, 16 (1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2024.101049>
9. Ju, Z., Li, M., Xu, J., Howell, D. C., Li, Z., & Chen, F.-E. (2022). Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharm. Sin. B*, 12 (6), 2790–2807. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002>
10. Karpenko, Yu. V., Panasenکو, O. I., & Litun, A. P. (2024). Poshuk molekuliarnykh deskryptoriv i kompiuternyi prohnоz biolohichnoi aktyvnosti v riadu S-pokhidnykh (1,2,4-triazol-3(2H)-yl)metyl) tiopyrimidyniv [Search for molecular descriptors and computer prediction of biological activity in a series of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 17 (1), 5–9. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.298027> [in Ukrainian].
11. Karpenko, Yu. V., Panasenکو, O. I., Kulish, S. M., & Domnich, A. V. (2023). Syntez i hostra toksychnist novykh S-pokhidnykh (1,2,4-triazol-3(2H)-yl)metyl)tiopyrimidyniv [Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (2), 158–164. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586> [in Ukrainian].
12. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.*, 30 (16), 2785–2791.
13. Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res.*, 52, W1, W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
14. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
15. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.*, 47 (W1), W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок автора:

Карпенко Ю. В. – ідея, дизайн дослідження, написання статті, проведення комп'ютерних розрахунків, редагування.

Надійшла до редакції 8 травня 2025 р.

Прийнято до друку 9 червня 2025 р.

Електронна адреса для листування з автором: karpenko.y.v@gmail.com

(Карпенко Ю. В.)