

ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922 та клінічних колістинрезистентних ізолятів *E. coli* та *S. aureus*.

В якості референтних препаратів були використані колістин, оксацилін та цефепім. Отримані результати антибактеріальної активності досліджених сполук представлено в таблиці 1.

Сполуки **4** та **5** були активними лише проти стандартних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922 з МІК 128-512 мкг/мл, тоді як сполука **6** виявилася найбільш активною проти всіх стандартних штамів бактерій (АТСС) та колістин-резистентних клінічних ізолятів *S. aureus* та *E. coli* з МІК у діапазоні від 64 мкг/мл до 128 мкг/мл.

Слід зазначити, що хоча антибактеріальна активність зазначених сполук поступається активності референс-препаратів оксациліну та цефепіму, проте, синтезовані сполуки розглядаються як перспективні скафолди потенційних антибактеріальних агентів для подальшого аналізу та структурної оптимізації.

Перелік інформаційних джерел:

1. Hyda A. Al-Ghamdi, Fahad A. Almughem. Synthesis and biological evaluation of novel imidazole derivatives as antimicrobial agents. 2024. https://www.mdpi.com/2218-273X/14/9/1198?utm_source
2. Sarfraz Ahmed, Muhammad Zeeshan Ahmed. Recent approaches for downplaying antibiotic resistance: molecular mechanisms. 2023. [doi:10.1155/2023/5250040](https://doi.org/10.1155/2023/5250040)
3. Ghazala Muteeb, Md Tabish Rehman. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review. 2023. www.mdpi.com/1424-8247/16/11/1615
4. Golovchenko O. V., Brusnakov M. Yu., Shabelko Yu. O., Brovarets V. S., Vydzhak R. M., Bahrieieva O. S., Potikha L. M., Shishkina S. V. Synthesis and properties of methanesulfonyl derivatives of diethyl esters of 5-(hydroxyalkylamino)-1,3-oxazol-4-yl-phosphonic acids. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2024. v. 199. P. 71-81. <https://doi.org/10.1080/10426507.2023.2251639>
5. Gusar. Електронний ресурс: <https://way2drug.com/Gusar/acutoxpredict.html>

Єрмак О.С., Бондар О.С., Янченко В.О.

*Кафедра хімії, технологій та фармації Національного університету
„Чернігівський колегіум” імені Т.Г. Шевченка, Чернігів, Україна*

IN SILICO ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ТІАТРИАЗИН-2,2-ДІОКСИДУ

Проведено дослідження *in silico* похідних тіатриазин-2,2-діоксиду. Показано їх перспективність щодо подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Ключові слова: *in silico*, похідні тіатриазин-2,2-діоксиду, SwissADME.

An *in silico* study of thiatriazine-2,2-dioxide derivatives was conducted. The results demonstrate their potential for further *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: *in silico*, 2,2-thiatriazine dioxide derivatives, SwissADME.

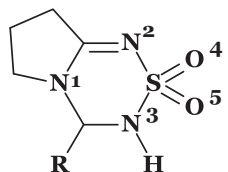
Сульфамідна група ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) відіграє стратегічну роль у фармацевтичній хімії, виступаючи ключовим фармакофором для широкого спектра лікарських засобів. Її структурна схожість з *n*-амінобензойною кислотою (ПАБК) дозволяє сульфаніламидам діяти як антиметаболіти. Окрім антибактеріального ефекту, ця група забезпечує високу афінність молекул до специфічних ферментів, зокрема карбоангідрази, що робить її незамінною у складі діуретиків, протидіабетичних та антиглаукомних препаратів, тощо [1–4]. Завдяки своїй здатності модулювати розчинність та біодоступність сполук, сульфамідна група залишається базовим елементом для конструювання високоефективних терапевтичних агентів із чітко спрямованою біологічною дією.

Особливе значення мають циклічні похідні, де сульфамідний фрагмент інтегрований у гетероциклічні системи, що значно підвищує стійкість сполук до метаболізму та їхню спорідненість до ферментів-мішеней. Така архітектура молекули, характерна для тіазидних діуретиків та сучасних протидіабетичних засобів.

Об'єктами дослідження нами було обрано конденсовані похідні тіатриазин-2,2-діоксиду (табл. 1.), які є циклічними сульфодіамідами.

Таблиця 1

Досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду 1–6

Загальна формула	№	R
	1	-H
	2	-C ₂ H ₅
	3	C ₆ H ₄ F
	4	-C ₆ H ₅
	5	C ₆ H ₄ COOH
	6	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂

Розподіл електронних зарядів на атомах молекул та квантово-хімічні дескриптори молекул розраховували за допомогою програми Chem3D (ChemOffice, PerkinElmerInformatics Inc.) Оптимізацію геометрії молекули проводили за методом MM2 (minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K; parameter quality: all parameters used are finalized; job type: minimize energy to minimum RMS gradient of 0.010 display every iteration). За різницею енергій вищої зайнятої (E_{HOMO}) та нижньої вакантної (E_{LUMO}) молекулярних орбіталей розраховували величину «енергетичної щілини» ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$).

Оцінка фармакокінетичних параметрів здійснювалася за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME. Віртуальний скринінг ймовірних білкових мішеней проведено за допомогою онлайн-ресурсу SuperPred (<https://prediction.charite.de/>).

Регресійний та кореляційний аналіз залежностей «ймовірність зв'язування з білком – квантово-хімічні параметри» здійснено за допомогою програми MsExcel.

Важливою складовою прогнозування фармакологічної активності речовин є розрахунок квантово-хімічних параметрів (табл. 2). Відповідно до величини енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі для всіх сполук, окрім 5 характерні нуклеофільні властивості молекул. Значення показника ліпофільності та топологічної площі полярної поверхні молекул вказують на їх потенційну гарну проникність крізь клітинну мембрану.

Таблиця 2

Квантово-хімічні дескриптори молекул похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

Сполука	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	TPSA	log P
1	-9,125	8,177	70.15	-0.218173
2	-8,983	8,210	70.15	0.589055
3	-8,785	0,388	70.15	1.75613
4	-8,802	0,366	70.15	1.356
5	-8,879	-3,516	107.45	1.22683
6	-8,629	0.487	73.39	1.81925

Ймовірними реакційними центрами молекул є атоми Нітрогену, Сульфур, Оксигену (табл. 3). Електроноацепторними центрами молекул можуть бути атом Сульфур та атом Нітрогену N(1), що є спільним для циклічних фрагментів. Атоми N(2) та N(3), а також атоми Оксигену можуть брати участь в електроноакцепторних взаємодіях. Для сполуки 3 електроноакцепторним центром може виступати негативно заряджений ($q = -0.1380$) атом Флуору.

Таблиця 3

Розподіл зарядів на атомах тіатриазин-2,2-діоксидів

Сполука	N(1)	N(2)	N(3)	S	O(4)	O(5)
1	0.278166	-0.766353	-0.382886	2.61146	-1.14207	-1.15126
2	0.268868	-0.767151	-0.391307	2.60925	-1.1419	-1.15056
3	0.281729	-0.767631	-0.376745	2.60908	-1.14144	-1.15119
4	0.284018	-0.767607	-0.373567	2.60923	-1.14143	-1.15087
5	0.285307	-0.767052	-0.368127	2.6095	-1.14073	-1.15035
6	0.279509	-0.768176	-0.380347	2.60884	-1.14164	-1.15121

Аналіз структурних параметрів молекул показав відповідність правилу Ліпінського. Для всіх речовин характерна висока здатність до гастроентеральної адсорбції. В той же час вони не здатні зв'язуватись з такими ізоформами цитохрому P450 як CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. Оскільки більшість сучасних препаратів конкурують за зв'язування з CYP, інертність речовини щодо цієї системи дозволяє безпечно застосовувати її у схемах комбінованої терапії. Важливою перевагою є також відсутність ефекту «першого проходження» крізь печінку, що запобігає передчасній трансформації сполуки одразу після всмоктування в кишечнику та забезпечує її високу біодоступність при пероральному введенні. Також це може вказувати на ймовірність виведення сполуки нирками у незміненому вигляді або у вигляді кон'югатів.

Високу здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом відмічено для сполук 5 та 6. Для них фармакокінетика жорстко контролюється транспортними білками. Р-глікопротеїд обмежує всмоктування речовини в кишечнику, перешкоджаючи їх проникненню через гематоенцефалічний бар'єр. Це створює унікальний профіль безпеки: речовина залишається ефективною на периферії, але не чинить впливу на центральну нервову систему, доки функція Р-гр залишається стабільною.

Для похідних тіатриазин-2,2-діоксиду було виявлено понад 20 вірогідних білків-мішеней з високою ймовірністю зв'язування. Для ймовірності зв'язування похідних тіатриазин-2,2-діоксиду з білками *Hypoxia-inducible factor 1 alpha*, *Histone deacetylase*, *Casein kinase II alpha/beta*, *Histone deacetylase 11*, *NT-3 growth factor receptor*, *Transmembrane protease serine 6*, *Histone deacetylase 10* встановлено ряд кореляційних залежностей з такими параметрами як заряди на атомах Сульфуру, Оксигену, Нітрогену N(1) та N(2), енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, показник ліпофільності та топологічна площа полярної поверхні молекул.

Таким чином, досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду є перспективними для подальших досліджень *in vitro* та *in vivo* з дотриманням сучасних вимог біоетики.

Перелік інформаційних джерел

1. Scott K. A., Njardarson J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Topics in current chemistry* (Cham). 2018. Vol. 376, №1. P. 5. doi:10.1007/s41061-018-0184-5.
2. Ovung A., Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical reviews*. 2021. Vol. 13, № 2. P. 259–272. doi:10.1007/s12551-021-00795-9
3. From Antibacterial to Antitumour Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides / H. Azevedo-Barbosa et al. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2020. Vol. 20, № 19. P. 2052–2066. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557520666200905125738>.
4. Chhablani A., Jain V., Makasana J. Sulfonamides: Historical Perspectives, Therapeutic Insights, Applications, Challenges, and Synthetic Strategies. *ChemistrySelect*. 2025. Vol. 10, № 1. e02122. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202502122>.

¹Калинюк Л.І., ^{1,2}Сабов М.Ю.

¹*Кафедра біології та хімії, Закарпатський угорський університет
імені Ференца Ракоці II, Берегово, Україна*

²*Кафедра неорганічної хімії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
Ужгород, Україна*

НАНОЧАСТИНКИ Ag₂S ДЛЯ БІОІМІДЖИНГУ ТА НАНОМЕДИЦИНИ: ПЕРЕВАГИ ТА ПРОБЛЕМИ СИНТЕЗУ

Розглянуто наночастинки Ag₂S як перспективні матеріали для біоіміджингу та тераностики. Показано їх переваги: випромінювання в NIR-II діапазоні, висо-