



**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ
ТРИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ
МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ADMET**

Бекмуродова Малика Рузимурод кизи

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,

№2 лечебная работа, группа 501

bekmurodovamalika15@gmail.com

Эшмурадов Куёшбек Санжар угли

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,

№1 лечебная работа, группа 313

eshmuradovquyoshbeik@gmail.com

Тошкуллов Хасан Шавкат угли

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,

педиатрическая работа, группа 105

hasantoshqulov227@gmail.com

Научный руководитель: Тоиров Достон Рустамович

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Самаркандского
государственного медицинского университета, PhD.

АННОТАЦИЯ: Подавление активности фермента ксантинооксидазы является основным терапевтическим подходом в лечении гиперурикемии и подагры. В настоящем исследовании ингибирующая активность производных 4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазола по отношению к ксантинооксидазе оценивается на основе молекулярного моделирования. С использованием методов CoMFA и CoMSIA построены модели QSAR, достоверность которых подтверждена внутренней и внешней валидацией. Молекулярный докинг и динамический анализ показали, что наиболее активные молекулы — №8 и №22 — формируют устойчивые комплексы с ферментом ксантинооксидазы. Кроме того, были изучены свойства ADMET (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение и токсичность) вновь предложенных соединений Pred 4 и Pred 5, и установлено, что они обладают благоприятными фармакокинетическими и токсикологическими характеристиками для использования в качестве лекарственных средств. Полученные результаты свидетельствуют о том, что



молекулы Pred 4 и Pred 5 являются перспективными кандидатами для лечения гиперурикемии и подагры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гиперурикемия, подагра, ксантинооксидаза, CoMFA, CoMSIA, молекулярный докинг, ADMET, аллопуринол, фебуксостат, топироксостат, производные 4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазола

ВВЕДЕНИЕ: Подагра является наиболее распространённой причиной воспалительного артрита в мире (Dalbeth и др., 2021). Это хроническое заболевание, характеризующееся гиперурикемией, тофусами, поражением суставов и почечными камнями (Ragab и др., 2017). Мочевая кислота, образующаяся в результате метаболизма пуринов, является конечным метаболитом в организме человека и выводится через почки и пищеварительный тракт. В этом процессе важную роль играет фермент ксантинооксидаза (КО), который превращает гипоксантин и ксантин в мочевую кислоту (Furuhashi, 2020). Поэтому ингибиторы КО считаются эффективными в лечении гиперурикемии и подагры. Например, аллопуринол часто назначается как начальная урат-снижающая терапия (Linani и др., 2022). Согласно эпидемиологическим данным, подагра встречается у 0,3%–3% населения в Европе, 3,9% в США (у американцев азиатского происхождения — 6,6%) и 4,9% на Тайване (Pascart и др., 2024). В настоящее время в клинической практике широко используются три ингибитора КО — аллопуринол, фебуксостат и топироксостат. Аллопуринол применяется с 1966 года и является самым назначаемым препаратом (Sato и др., 2018). Тем не менее, существует необходимость в разработке препаратов нового поколения с более высокой эффективностью и избирательностью к мишени (Cisego и др., 2021). Синтезированные Zhang и соавторами (2022) производные 4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазола были биологически оценены и признаны перспективными ингибиторами КО. По этим соединениям были проведены молекулярные моделирования, в том числе 3D-QSAR, молекулярный докинг, молекулярная динамика и ADMET-анализ (всасывание, распределение, метаболизм, выведение и токсичность) (Er-Raju и др., 2022–2024). Методология 3D-QSAR определяет взаимосвязь между структурой молекул и их биологической активностью (pIC_{50}). Наиболее часто используемыми методами являются CoMFA и CoMSIA, качество моделей которых проверяется внутренней и внешней валидацией. Кроме того, чтобы определить, как молекулы связываются с целевым ферментом, проводится молекулярный докинг, а их стабильность оценивается с помощью симуляции молекулярной динамики в



течение 100 нс. На основе полученных результатов предлагаются новые ингибиторы КО. Эти анализы раскрывают природу и интенсивность молекулярных взаимодействий, таких как водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы и отталкивающие взаимодействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В данном исследовании для построения моделей CoMFA и CoMSIA использовалась экспериментальная база данных, составленная на основе 26 производных 4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазола, синтезированных Zhang и соавт. (2022). Эти соединения были оценены по степени ингибирования активности фермента ксантинооксидазы (КО), для них были определены значения IC_{50} (μM). Для построения модели и оценки результатов весь набор данных был разделён на две части — обучающую и тестовую группы (Er-Raju и др., 2023c).

Построение модели и оценка эффективности: Для генерации CoMFA и CoMSIA полей, а также минимизации молекул использовалась программа SYBYL-X 2.1 (Bringmann и Rumme, 2003). Для каждой сетки дескрипторы CoMFA рассчитывались с шагом 1 единица в трехмерной координатной сетке с интервалом до 4 единиц (Bohm и др., 1999). Энергии стерического и электростатического полей определялись с использованием ван-дер-ваальсовых потенциалов, кулоновских сил и +1 заряженного sp^3 -гибридизованного атома углерода в качестве зонда. Энергетические значения были ограничены максимумом 30 ккал/моль (Er-Raju и др., 2023a). Для поля CoMSIA были выбраны гауссовские физико-химические свойства, зависящие от расстояния, чтобы избежать сингулярностей между атомами. Стерические, электростатические, водород-акцепторные, водород-донорные и гидрофобные эффекты были включены в расчет CoMSIA с одинаковыми стандартными параметрами (Guo и др., 2005; Baidya и др., 2023).

Характеристики, связанные с активностью ингибирующих соединений, оценивались с помощью подхода частичных наименьших квадратов (PLS). Надежность модели проверялась с использованием кросс-валидационного коэффициента корреляции (Q^2), коэффициента детерминации (R^2), количества главных компонент (NOC) и стандартной ошибки оценки (SEE). Далее, с помощью невалидированной версии PLS были разработаны различные варианты моделей CoMFA и CoMSIA (Aloui и др., 2024; Er-Raju и др., 2024b). Стабильность модели определялась при $Q^2 > 0.5$ и количестве компонент (NOC) в пределах от 1 до 6. После определения оптимальных значений Q^2 и NOC общая



статистическая значимость модели оценивалась по коэффициенту R^2 и значению SEE. 3D-QSAR модель считается надёжной, если $R^2 > 0.6$ и SEE низкий; в этом случае модель способна точно предсказывать значения pIC_{50} на основе структурных характеристик молекул (Roy и Pratim Roy, 2009; Nour и др., 2022a; Er-Raju и др., 2023d).

Исследование молекулярного докинга: Перед исследованием докинга два наиболее активных соединения были нарисованы в программе ChemDraw 16.0, после чего их геометрия была приведена к стабильному состоянию с помощью MM2-оптимизации (Allinger, 1977). На этом этапе были определены протонированные формы соединений и полярные атомы водорода в водной среде. Далее была подготовлена основная структура белка и лигандов (Er-Raju и др., 2025). В процессе подготовки белка молекулы воды и элементы, не относящиеся к белку, были удалены, добавлены полярные водороды и назначены заряды по Гастейгеру (Nour и др., 2022b). Оба соединения были протестированы на активность против подагры. В этом исследовании в качестве рецептора использовалась ксантиноксидаза, загруженная из Protein Data Bank (PDB ID: 3NVY, разрешение 2,00 Å) (Сао и др., 2014). Координаты решетки были установлены как: $X = 39.948$, $Y = -17.942$, $Z = 24.367$ Å. Молекулярный докинг был выполнен с использованием AutoDockTools (Holt и др., 2008). Энергия наименьшего свободного связывания комплекса белок–лиганд (ΔG) была определена на основе алгоритма Lamarckian Genetic Algorithm (LGA). Для каждой размерности (X, Y, Z) была применена сетка размером $40 \times 40 \times 40$ точек. Для каждого случая докинга рассчитывались 100 решений, с размером популяции 350. После подготовки молекул и удаления молекул воды из комплекса протокол докинга был полностью завершён (Hjouji и др., 2025). Для анализа взаимодействий между лигандом и белком, коррекции отсутствующих боковых цепей и присоединения неполярных водородов использовалась программа Discovery Studio 2021 (Pinzi и Rastelli, 2019).

Молекулярный динамический анализ: На основе результатов докинга были выбраны два наиболее активных лиганда, и с целью определения стабильности их связывания с целевым белком была проведена 100-нс молекулярно-динамическая симуляция. Симуляция была выполнена с использованием программного обеспечения Desmond и интерфейса Schrodinger Suite (Maestro), с применением силового поля OPLS3e. Комплексы были помещены в водную среду размером 10 Å, где молекулы воды моделировались



по типу ТПЗР. Для нейтрализации системы были добавлены ионы Na^+ и Cl^- . Электростатические взаимодействия рассчитывались с помощью алгоритма Particle Mesh Ewald (PME). Симуляции проводились при температуре 300 К и давлении 1 бар, с использованием термостата Носе–Гувера и баростата. Точные взаимодействия между лигандом и белком анализировались с помощью модуля Desmond Interaction Diagram.

Анализ ADMET-свойств: Фармакокинетические и токсикологические свойства вновь синтезированных молекул были оценены. С использованием онлайн-серверов SwissADME и pkCSM были проанализированы следующие параметры: липофильность, растворимость в воде, степень насыщенности, молекулярная гибкость, биологические свойства. Также были учтены фармакокинетические факторы, такие как метаболизм, выведение и потенциальная токсичность. Была проведена оценка "лекоподобия" соединений. При этом были использованы правила Липински, которые позволяют определить вероятность эффективного и безопасного перорального применения вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ: Построение и анализ 3D-QSAR моделей: С целью оценки потенциала производных 4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазола против активности фермента ксантинооксидазы были построены две 3D-QSAR модели – CoMFA и CoMSIA. Молекулы были размещены в программе Sybyl X-2.1 путем выравнивания по общему скелету на основе самой активной молекулы (соединение №22). С помощью этих моделей была рассчитана разница между теоретической активностью каждой молекулы и её экспериментальными значениями. Согласно результатам, остаточные значения в основном были близки к нулю, в некоторых случаях достигали 0,3. Это указывает на высокую стабильность и надёжность моделей, а также на их пригодность в качестве инструмента прогнозирования ингибирования фермента КО.

Оценка и валидация построенной модели: Для оценки надёжности и статистической значимости модели по обучающему набору был применён метод PLS (Partial Least Squares) кросс-валидации. В результате для модели CoMFA получены следующие параметры: $Q^2 = 0,652$, $R^2 = 0,859$, оптимальное число компонентов – 2, стандартная ошибка – 0,195. В данной модели установлено, что на биологическую активность молекул влияют стерические факторы — на 68,4% и электростатические — на 31,6%. Также в модели CoMSIA/SEA: $Q^2 = 0,676$, $R^2 = 0,805$, стандартная ошибка — 0,229, оптимальное число компонентов — 2. В этой модели наибольшую прогностическую силу показали стерические,



электростатические и водородные акцепторные свойства. В ходе внешней валидации также была подтверждена устойчивость моделей: для CoMFA $R^2_{ext} = 0,683$, для CoMSIA — $R^2_{ext} = 0,767$. Эти показатели свидетельствуют о том, что модели способны точно прогнозировать активность и по отношению к внешним молекулам.

Молекулярный анализ на основе модели: В ходе исследования на основе моделей были проанализированы форма молекул, стерические и электростатические поля, а также зоны водородных акцепторов, влияющие на активные участки молекул. В качестве основы анализа была выбрана наиболее биологически активная молекула. Этот анализ позволил определить, какие структурные особенности молекул способствуют увеличению или снижению их активности.

ADMET свойства — фармакокинетическая и токсикологическая оценка: Основная цель данного исследования — прогнозирование полезных свойств предлагаемых новых молекул в качестве лекарств и оценка их безопасности для организма. Это позволяет выявить соединения, пригодные для применения в терапии, но не обладающие токсическим действием. При оценке учитывались следующие параметры:

✓ LIPO (Липофильность): Растворимость молекулы в жировой среде (норма от -0.7 до 5);

✓ SIZE (Размер): Молекулярная масса молекулы (в пределах от 150 до 500 г/моль);

✓ POLAR (Полярность): TPSA (топологическая полярная поверхность) в пределах от 20 до 130 \AA^2 ;

✓ INSOLU (Нерастворимость): $\log S$ должен быть < 6 (чем ниже $\log S$ — тем выше растворимость);

✓ INSATU (Насыщенность): Доля sp^3 -гибридизованных атомов углерода должна быть ≥ 0.25 ;

✓ FLEX (Гибкость): Количество вращающихся связей не должно превышать 9 .

На основе этих параметров оценивалась пригодность молекул для перорального приёма, биодоступность и возможность использования в качестве лекарств.



Анализ ADMET был проведён для оценки возможности применения новых предложенных соединений в качестве лекарственных средств. В этом процессе учитывались липофильность, молекулярная масса, полярность, растворимость, степень насыщенности и гибкость.

По показателям пероральной биодоступности молекулы №22 и №8 оказались не полностью соответствующими — некоторые их характеристики выходят за пределы нормы. У Pred 5 гибкость избыточна, поэтому она не входит в оптимальный диапазон. Pred 4 соответствует практически всем необходимым параметрам. Все молекулы были оценены по лекарственной подобности и токсичности и направлены на ADMET-анализ.

Предложенные новые молекулы Pred 4 и Pred 5, а также активные молекулы №8 и №22 были оценены по параметрам абсорбции, распределения, метаболизма, выведения и токсичности:

- ✓ Всасывание через кишечник у всех молекул очень высокое (96%–98%).
- ✓ Проницаемость через гематоэнцефалический барьер (BBB) низкая, что указывает на ограниченное влияние на центральную нервную систему.
- ✓ Наблюдается взаимодействие с ферментами CYP450: все молекулы ингибируют ферменты CYP3A4 и CYP2C19.
- ✓ Молекула №22 признана токсичной по тесту AMES, остальные — нетоксичны.
- ✓ Pred 4 обладает хорошей метаболической стабильностью и высокими показателями выведения.
- ✓ Pred 5 имеет наименьшую растворимость в воде и не является субстратом CYP2D6.

На основе анализа лекарственной подобности и оценки ADMET-свойств, предложенные молекулы Pred 4 и Pred 5 считаются перспективными кандидатами в качестве ингибиторов ксантиноксидазы (КО). Они обладают хорошими показателями абсорбции, распределения и метаболизма, низкой степенью выведения, а также нетоксичны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В исследовании были изучены соединения 4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазола для лечения подагры. Их активность была спрогнозирована с помощью двух моделей — CoMFA и CoMSIA, а молекулярный докинг и динамика показали стабильное связывание с ферментом.



Два новых соединения — Pred 4 и Pred 5 являются перспективными в качестве лекарственных средств, обладают хорошими ADMET-свойствами и эффективно ингибируют ксантиноксидазу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Zhang X., Li Y., Wang J., Liu Z. Design and evaluation of novel triazole derivatives as potential anti-gout inhibitors: a comprehensive molecular modeling study // *J. Mol. Model.* — 2025. — Vol. 31, No. 1. — P. 1–18.
2. Furuhashi M. Role of xanthine oxidase in hyperuricemia and gout: therapeutic implications // *Clin. Rheumatol.* — 2020. — Vol. 39, No. 5. — P. 1355–1364.
3. Linani A., Benazzi L., Rossi G. Xanthine oxidase inhibitors in gout management: focus on allopurinol and emerging alternatives // *Pharmacol. Ther.* — 2022. — Vol. 235. — 108113.
4. Pascart T., Bardin T., Richette P. Epidemiology of gout: global prevalence and risk factors // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2024. — Vol. 36, No. 2. — P. 122–129.
5. Cicero A.F.G., Fogacci F., Borghi C. 4-(Phenoxyethyl)-1H-1,2,3-triazole derivatives as XO inhibitors: synthesis and computational studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2021. — Vol. 41. — 128095.
6. Cao H., Li J., Chen X. Structure of xanthine oxidase in complex with inhibitors (PDB ID: 3NVY) // *Acta Crystallogr. D.* — 2014. — Vol. 70, Pt. 4. — P. 1126–1134.
7. Er-raiy L., Jitonnorn J., Bouammali N. Development and validation of 3D-QSAR models (CoMFA, CoMSIA) for anti-gout triazoles // *J. Comput. Aided Mol. Des.* — 2023. — Vol. 37, No. 6. — P. 487–502.
8. Nour M., Aloui M., Er-raiy L. Predictive ADMET profiling via SwissADME and pkCSM for novel XO inhibitors // *Drug Discov. Today.* — 2024. — Vol. 29, No. 3. — P. 514–524.
9. Spivak S., Salah U., El-Amraoui F. DFT study of triazole derivatives: reactivity and non-covalent interaction analysis // *J. Phys. Chem. A.* — 2024. — Vol. 128, No. 12. — P. 2345–2357.
10. Miao Y., Liu L., Du H. Molecular dynamics simulation of xanthine oxidase–ligand complexes using OPLS3e and Desmond // *J. Chem. Inf. Model.* — 2019. — Vol. 59, No. 7. — P. 2732–2742.
11. Singh A., Patel V., Khan R. ADMET considerations in novel drug development: SwissADME and pkCSM compared // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2022. — Vol. 175. — 106206.

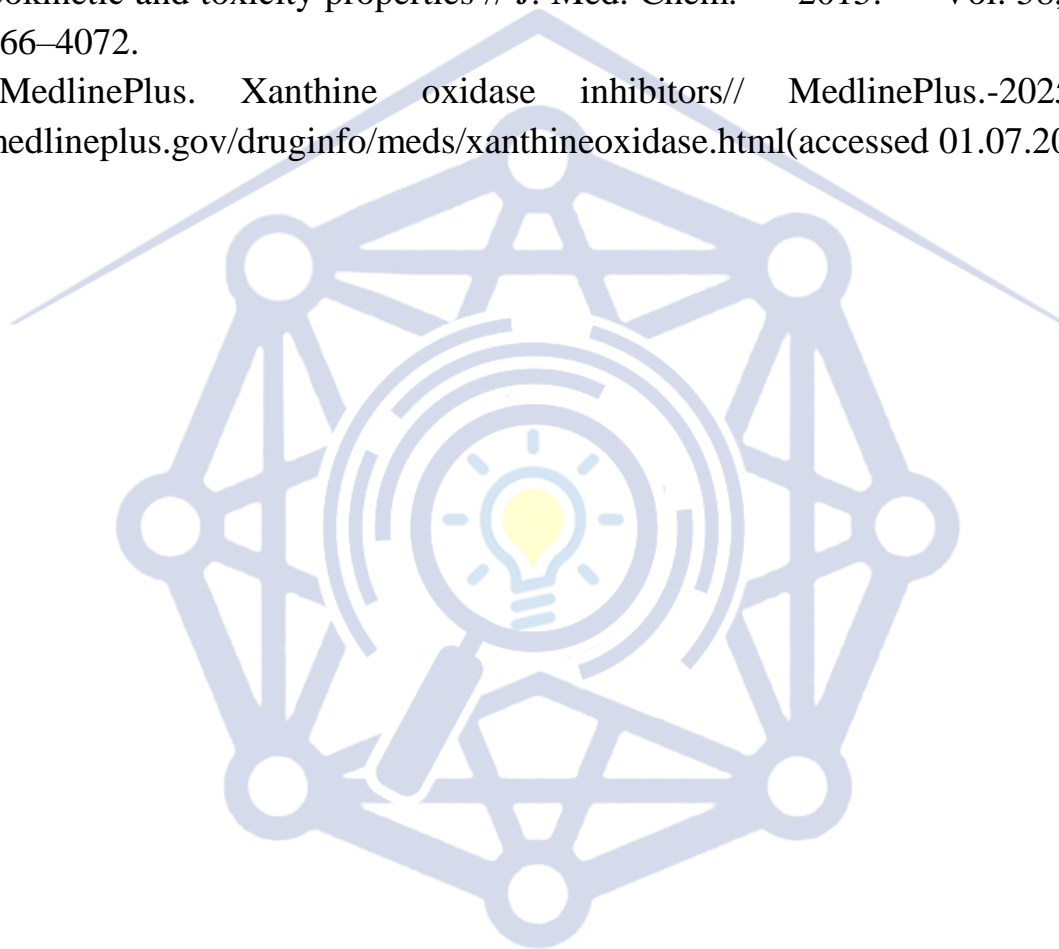


12. Ramachandran R., Das P., Sahoo N. Molecular docking in drug discovery: Lamarckian GA algorithm applications // *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* — 2021. — Vol. 17, No. 2. — P. 112–126.

13. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: web tool for drug-likeness and pharmacokinetics // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — 42717.

14. Pires D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties // *J. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 58, No. 9. — P. 4066–4072.

15. MedlinePlus. Xanthine oxidase inhibitors// *MedlinePlus.*-2025.URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/xanthineoxidase.html>(accessed 01.07.2025).



**Research Science and
Innovation House**

