

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-68-75>

Моделирование высвобождения винпоцетина из микрокапсул на основе альгината натрия и хитозана методом молекулярной динамики

Ю.А. Полковникова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1

Контакты: Юлия Александровна Полковникова juli-polk@mail.ru

Введение. При разработке состава лекарственных препаратов актуальным направлением является применение методов компьютерного моделирования, в том числе методов молекулярной динамики (МД), которая значительно расширила возможности химии, обеспечив пространственное и временное разрешение, недоступное в экспериментах.

Цель исследования – моделирование высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана в среды растворения методом МД для определения характеристик компьютерного моделирования, позволяющих получать микрокапсулы с заданными биофармацевтическими свойствами.

Материалы и методы. Для моделирования высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана использован метод МД в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019. С помощью программы HyperChem 8.0.1 построены молекулы компонентов моделируемых систем. Параметризация моделей производилась посредством интернет-сервиса Automated Topology Builder (<http://atb.uq.edu.au/>).

Результаты. По результатам моделирования МД рассчитаны энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), хитозаном (хитозаном-катионом) и растворителем в пересчете на 1 молекулу винпоцетина. Рассчитывались также доли молекул винпоцетина, не связанных с полимером. Определено, что средние значения энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и растворителем в кислой среде меньше, чем в нейтральной среде. В кислой среде, в отличие от нейтральной, наблюдается незначительное высвобождение винпоцетина.

Заключение. В ходе проведенного эксперимента установлено, что при pH 2,0 наблюдается растворение хитозана в водной среде и незначительное высвобождение винпоцетина из альгиновой кислоты в водный раствор хитозана (средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и хитозаном, составляет $2,16 \pm 2,33$ %), высвобождение винпоцетина в воду при pH 6,8 не наблюдается.

Ключевые слова: молекулярная динамика, микрокапсулы, альгинат натрия, хитозан, винпоцетин, энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия

Для цитирования: Полковникова Ю.А. Моделирование высвобождения винпоцетина из микрокапсул на основе альгината натрия и хитозана методом молекулярной динамики. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(4):68–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-68-75>

Modeling the release of vinpocetine from microcapsules based on sodium alginate and chitosan by molecular dynamics

Yulia A. Polkovnikova

Voronezh State University; 1 Universitetskaya pl., Voronezh 394018, Russia

Contacts: Yulia Alexandrovna Polkovnikova juli-polk@mail.ru

Introduction. When developing the composition of drugs, an actual direction is the use of computer modeling methods, including the methods of molecular dynamics (MD), which significantly expanded the possibilities of chemistry, providing spatial and temporal resolution that is inaccessible in experiments.

Aim. To simulation of the release of vinpocetine from sodium alginate with a shell of chitosan into solvent media by the method of MD to determine the characteristics of computer simulation, which makes it possible to obtain microcapsules with desired biopharmaceutical properties.

Materials and methods. To simulate the release of vinpocetine from sodium alginate with a shell of chitosan, the MD method in the GROMOS 54a7 force field was used using the Gromacs 2019 program. Using the HyperChem 8.0.1 program, the molecules of the components of the simulated systems were constructed. The models were parameterized using the Internet service Automated Topology Builder (<http://atb.uq.edu.au/>).

Results. Based on the results of MD modeling, the van der Waals interaction energies of vinpocetine with sodium alginate (alginic acid), with chitosan (chitosan-cation) and with a solvent in terms of 1 molecule of vinpocetine were calculated. The fractions of vinpocetine molecules not bound to the polymer were also calculated. It has been established that the average values of the energy of the van der Waals interaction between vinpocetine and the solvent in an acidic medium are lower than in a neutral medium. Also, in an acidic environment, in contrast to a neutral environment, a slight release of vinpocetine is observed.

Conclusion. In the course of the experiment, it was found that at pH 2.0, chitosan dissolves in an aqueous medium and a slight release of vinpocetine from alginic acid into an aqueous solution of chitosan is observed (the average proportion of vinpocetine molecules not associated with sodium alginate (alginic acid) and chitosan is 2.16 ± 2.33 %), the release of vinpocetine into water at pH 6.8 is not observed.

Keywords: molecular dynamics, microcapsules, sodium alginate, chitosan, vinpocetine, van der Waals interaction energies

For citation: Polkovnikova Yu.A. Modeling the release of vinpocetine from microcapsules based on sodium alginate and chitosan by molecular dynamics. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(4):68–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-68-75>

Введение

В современной фармации при разработке лекарственных средств (ЛС) все большее значение придается применению комплексов с хитином и хитозаном, а также использованию в качестве оболочки альгината натрия [1, 2]. Данные полимеры обладают следующими преимуществами: они широко распространены, просты в производстве, биоразлагаемы и биосовместимы [3]. Хитозан и альгинат продемонстрировали адгезию к слизистой оболочке, биоразлагаемость и биосовместимость [4]. Нано- и микрочастицы хитозана/альгината, приготовленные методом ионного геля с использованием хитозана и альгината в качестве оболочек, привлекли внимание в качестве пероральных носителей ЛС [5]. Нано- и микрочастицы хитозана/альгината проявляли сильные электростатические взаимодействия между карбоксильными группами альгината и аминогруппами хитозана, что приводило к усадке и образованию геля при низком pH, тем самым защищая ЛС от агрессивной среды желудочно-кишечного тракта [6]. Кроме того, пероральные нано- и микрочастицы хитозана/альгината, используемые для доставки ЛС в толстую кишку, имеют определенные преимущества, включая повышенную абсорбцию лекарств, улучшенную биодоступность пероральных ЛС и терапевтическую эффективность, снижение системной токсичности и снижение вводимой дозы. Эти свойства позволяют считать указанные частицы новыми пероральными системами доставки, в том числе и микрокапсулированными [7].

Актуальным направлением фармацевтической технологии становится инкапсулирование лекарственных веществ ноотропного действия. Перспективным лекарственным веществом ноотропного действия для создания микрокапсулированной фор-

мы является винпоцетин, который в настоящее время выпускается в таблетированной форме и форме раствора для инъекций [8].

Одна из стратегий разработки систем доставки ЛС с целью усовершенствования специфичной для каждого заболевания направленности действия ЛС — контроль за скоростью высвобождения действующего вещества. Моделирование межмолекулярного взаимодействия в лекарственных формах позволяет с высокой точностью определять свойства молекулярных систем, экспериментальное определение которых затруднительно и аналогичной точности достигнуть не позволяет. Сегодня применение моделирования молекулярной динамики (МД) привело к большим достижениям во многих научных дисциплинах, таких как химическая физика, материаловедение и биофизика. Эта вычислительная методология продемонстрировала высокую актуальность для детальной характеристики биомолекулярных систем, включая взаимодополняемость с экспериментальными данными, оптимизацию дизайна эксперимента и прогнозирование соответствующих свойств химических систем. Данный метод компьютерного моделирования (КМ) используется на начальных этапах проектирования и разработки ЛС [9, 10].

Цель исследования — моделирование высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана в среды растворения методом МД для определения характеристик КМ, позволяющих получать микрокапсулы с заданными биофармацевтическими свойствами.

Материалы и методы

С использованием программы Gromacs 2019 в силовом поле GROMOS 54a7 методом МД проведено

моделирование высвобождения винпоцетина из альгината натрия и хитозана [11–13]. Модели молекул компонентов моделируемых систем построены с помощью программы NuperChem 8.0.1 [14]. Параметризация моделей производилась посредством интернет-сервиса Automated Topology Builder (<http://atb.uq.edu.au/>) [15]. Для построения моделей полимеров параметризация производилась для фрагментов полимерной цепи из 3 мономеров. Результаты параметризации далее использованы для построения моделей молекул полимеров с помощью программы Assemble! [16].

Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы включены молекулы винпоцетина, альгината натрия длиной 240 мономеров с молярной массой 42,0 кДа (без учета массы ионов натрия), молекулы альгиновой кислоты длиной 240 мономеров с молярной массой 42,3 кДа, молекулы хитозана длиной 240 мономеров с молярной массой 38,7 кДа, молекулы хитозана-катиона длиной 240 мономеров с молярной массой 38,9 кДа. Для изучения высвобождения винпоцетина из микрокапсул построены модели сплавов винпоцетина с альгинатом натрия и альгиновой кислотой [13]. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования МД смесей винпоцетина с полимерами. Затем для смесей винпоцетина с полимерами производилось моделирование МД с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм) [13, 17] с шагом 1 фс в течение 20 нс.

Далее в модель альгината натрия с винпоцетином встраивалась макромолекула хитозана, а в модель альгиновой кислоты с винпоцетином-катионом — молекула хитозана-катиона. После этого производилась оптимизация геометрии собранных систем градиентным методом и моделирование МД с целью термодинамического уравнивания (шаг интегрирования 1 фс, температура 310 К, изотропный баростат Берендсена, давление 1 атм, длительность 20 нс) [13, 17, 18].

После термодинамического уравнивания полученных систем к ним добавлялись среды растворения и ионы Na^+ и Cl^- для уравнивания суммарного электрического заряда. В результате получены системы для изучения высвобождения винпоцетина:

- 1) вода для альгината натрия с хитозаном;
- 2) вода для альгиновой кислоты с хитозаном-катионом.

Моделирование МД проводили в течение 100 нс (термостат Нозе–Гувера 310 К [13, 19], константа 0,5 фс, изотропный баростат Парринелло–Рамана 1 атм с константой 5 фс и шагом интегрирования 0,5 фс). В процессе моделирования использованы

периодические граничные условия по всем осям координат.

По результатам моделирования МД рассчитывались энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия (ЭВДВВ) винпоцетина с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), хитозаном (хитозаном-катионом) и растворителем в пересчете на 1 молекулу винпоцетина, доли молекул винпоцетина, не связанных с полимерами [13, 20]. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех атомов винпоцетина и полимера.

Результаты и обсуждение

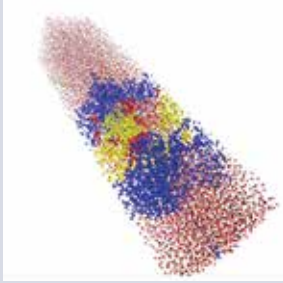
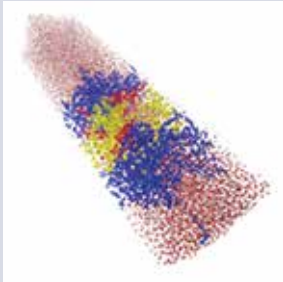
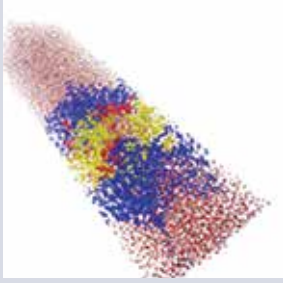
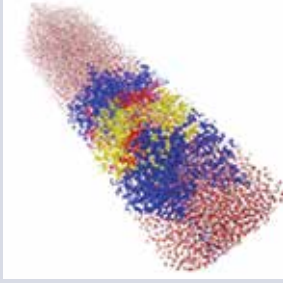
В табл. 1 представлены молекулярные составы моделируемых систем.

Таблица 1. Количество молекул компонентов моделируемых систем
Table 1. The number of molecules of the components of the simulated systems

Вещество Substance	Альгинат натрия—хитозан—вода Sodium alginate—chitosan—water	Альгиновая кислота—хитозан-катион—вода Alginic acid—chitosan cation—water
Винпоцетин Vinpocetine	30	—
Винпоцетин-катион Vinpocetine cation	—	30
Cl^-	—	510
Na^+	240	—
Альгинат Alginate	1	—
Альгиновая кислота Alginic acid	—	1
Хитозан Chitosan	2	—
Хитозан-катион Chitosan-cation	—	2
Вода Water	9626	8110

При моделировании высвобождения винпоцетина из альгината натрия через хитозан в водную среду наблюдалось набухание полимеров. При этом не наблюдалось высвобождения винпоцетина из альгината натрия (табл. 2) и прохождения его молекул через слой хитозана.

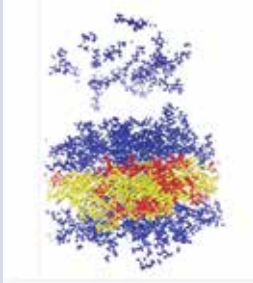
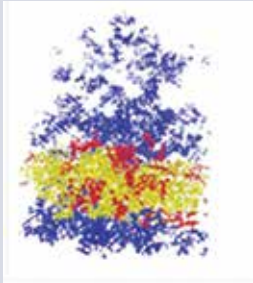
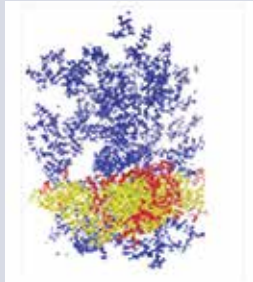
Таблица 2. Моделирование МД высвобождения винпоцетина из системы «альгинат натрия–хитозан» в воду
Table 2. Modeling of the molecular dynamics (MD) of the release of vinpocetine from the system “sodium alginate–chitosan” into water

Время, нс Time, ns	Изображение системы System Image
0	
40	
80	
100	

На графике (рис. 1) отмечено, что ЭВДВВ винпоцетина с альгинатом натрия остается на уровне 200 кДж/моль в пересчете на 1 молекулу винпоцетина в течение 100 нс.

Расчет степени высвобождения винпоцетина в водную среду из полимеров показывает нулевую степень высвобождения в течение 100 нс (рис. 2).

Таблица 3. Моделирование МД высвобождения винпоцетина-катиона из системы «альгиновая кислота–хитозан–катион» в воду на этапе термодинамического уравнивания
Table 3. Modeling of the MD of the release of vinpocetine-cation from the “alginic acid–chitosan–cation” system into water at the stage of thermodynamic balancing

Время, нс Time, ns	Моделирование МД Modeling of the MD
5	
25	
35	

При моделировании высвобождения винпоцетина из альгиновой кислоты через хитозан-катион в водную среду (рН 2,0) наблюдается растворение хитозана в воде. При этом наблюдается небольшое высвобождение винпоцетина в водную среду (табл. 3, 4).

После 60 нс отмечено уменьшение по модулю ЭВДВВ винпоцетина с альгиновой кислотой, что соответствует небольшому высвобождению молекул винпоцетина в воду (рис. 3).

В кислой среде наблюдается небольшая — до 7 % — доля молекул винпоцетина, высвободившихся в воду (рис. 4).

В табл. 5 представлены средние значения ЭВДВВ винпоцетина с компонентами микрокапсулы и растворителем, а также средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем.

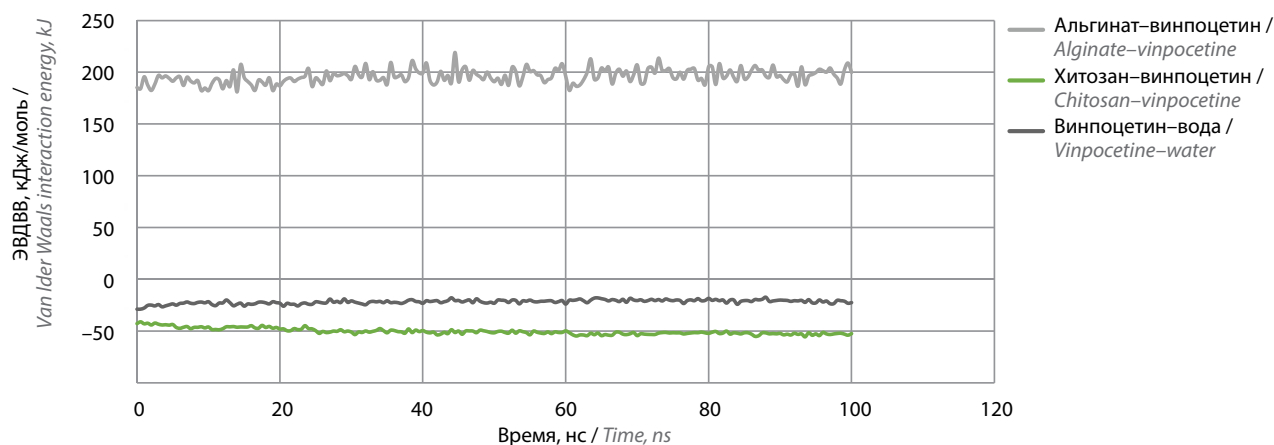


Рис. 1. ЭВДВВ винпоцетина с альгинатом натрия, хитозаном и со средой растворения (рН 7,0) в пересчете на 1 молекулу винпоцетина

Fig. 1. Van der Waals interaction energy of vinpocetine with sodium alginate, with chitosan and with a dissolution medium (pH 7.0) in terms of one molecule of vinpocetine

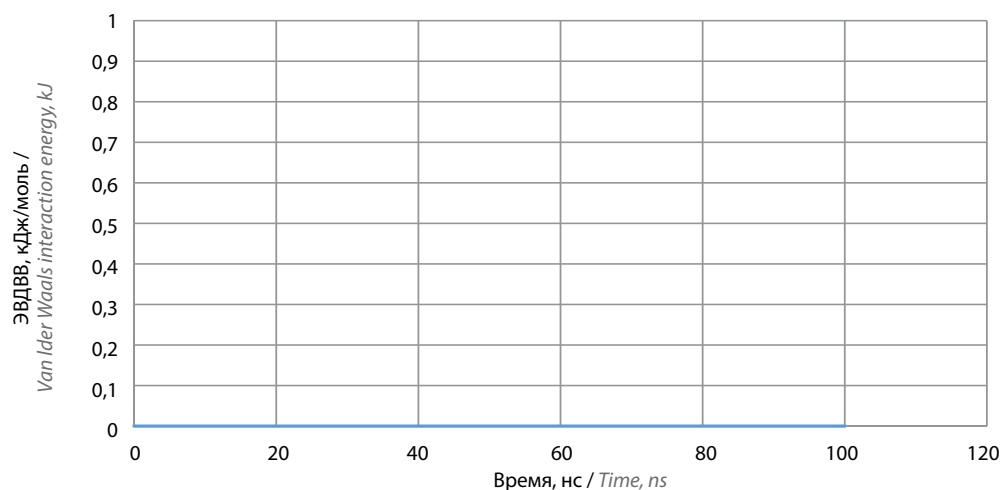


Рис. 2. Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с альгинатом натрия и хитозаном, в воде

Fig. 2. Estimation of the proportion of vinpocetine molecules not associated with sodium alginate and chitosan in water

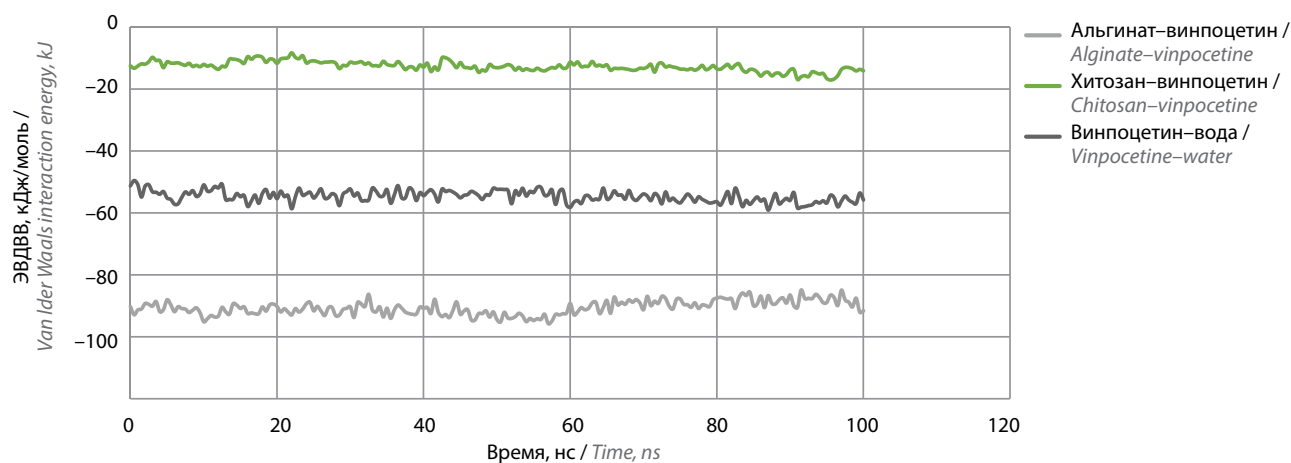
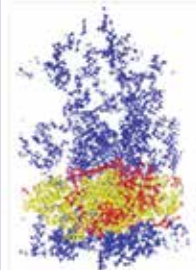
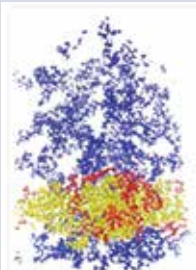


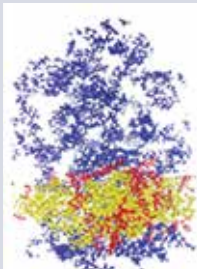
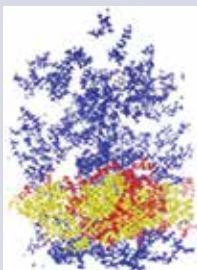
Рис. 3. ЭВДВВ винпоцетина с альгиновой кислотой, хитозаном и со средой растворения (рН 2,0) в пересчете на одну молекулу винпоцетина

Fig. 3. Van der Waals interaction energy of vinpocetine with alginic acid, chitosan and solvent (water at pH 2.0) in terms of one molecule of vinpocetine

Таблица 4. Моделирование МД высвобождения винпоцетина-катиона из системы «альгиновая кислота–хитозан–катион» в воду на основном этапе

Table 4. Modeling of the MD of the release of vinpocetine-cation from the “alginic acid–chitosan–cation” system into water at the main stage

Время, нс Time, ns	Моделирование МД Modeling of the MD
0	
40	

Время, нс Time, ns	Моделирование МД Modeling of the MD
80	
100	

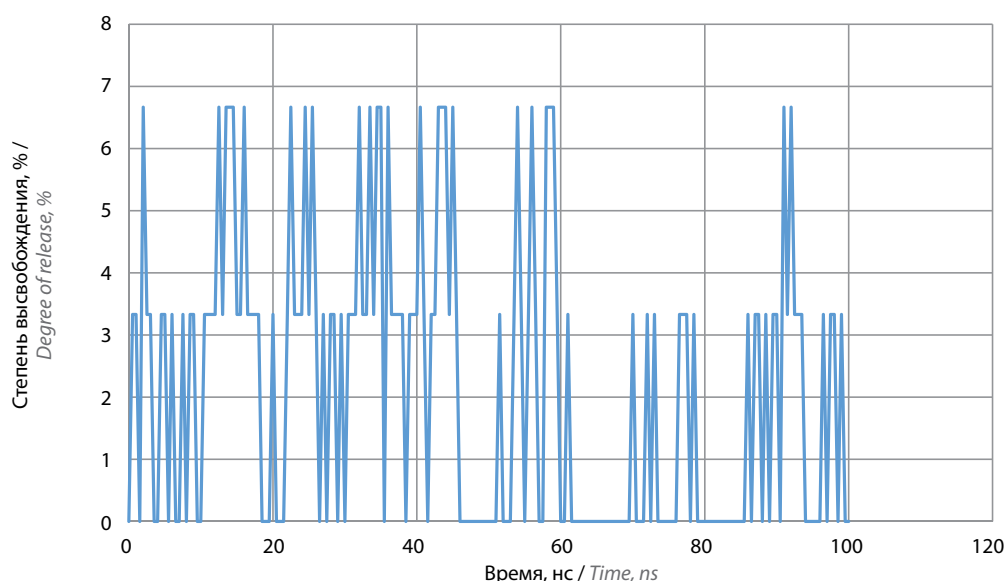


Рис. 4. Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с альгиновой кислотой и хитозаном, в среде растворения при pH 2,0

Fig. 4. Estimation of the proportion of vinpocetine, not associated with alginic acid and chitosan in a dissolution medium at pH 2.0

Установлено, что средние значения ЭВДВВ между винпоцетином и растворителем в кислой среде меньше, чем в нейтральной среде, также в кислой среде, в отличие от нейтральной, наблюдается незначительное высвобождение винпоцетина.

Высвобождение винпоцетина в воду при pH 6,8 в вычислительном эксперименте не наблюдается. Растворение альгината натрия и хитозана в воде при pH 6,8 в проведенном вычислительном эксперименте не наблюдается. При pH 2,0 наблюдается растворение хитозана в водной среде и незначительное

Таблица 5. Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Table 5. Average values of vinpocetine release parameters from the studied complexes with polymers

Система System	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с альгина- том натрия (альгиновой кислотой), кДж/моль Average energy of van der Waals interaction of vinpocetine with sodium alginate (alginic acid), kJ/mol	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с хитозаном, кДж/моль Average energy of van der Waals interaction of vinpocetine with chitosan, kJ/mol	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с растворителем, кДж/моль Average energy of van der Waals interaction of vinpocetine with solvent, kJ/mol	Средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с альгинатом натрия (альги- новой кислотой) и хитоза- ном, % Average proportion of vinpocetine molecules not bound to sodium alginate (alginic acid) and chitosan, %
Альгинат натрия— хитозан—винпоцетин— вода (pH 6,8) Sodium alginate—chitosan— vinpocetine—water (pH 6,8)	195,92 ± 6,91	−50,27 ± 2,97	−21,69 ± 1,95	0,00 ± 0,00
Альгиновая кисло- та—хитозан—катион— винпоцетин—катион— вода (pH 2,0) Alginic acid—chitosan cation—vinpocetine cation— water (pH 2,0)	−90,62 ± 2,28	−12,75 ± 1,55	−54,63 ± 1,83	2,16 ± 2,33

Таблица 6. Соответствие результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик микрокапсул винпоцетина

Table 6. Correspondence between the results of computer modeling and studies of biopharmaceutical characteristics of vinpocetine microcapsules

Форма лекарственного средства Form of the medicinal product	Результаты моделирования Simulation results	Биофармацевтические характеристики Biopharmaceutical characteristics
Микрокапсулы Microcapsules	Средняя доля молекул винпоцетина, не свя- занных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и хитозаном: от 0 до 5 % Average proportion of vinpocetine molecules not associated with sodium alginate (alginic acid) and chitosan: from 0 to 5 %	За 3 ч количество высвободившегося лекар- ственного средства — не менее 75 % Within 3 hours, the amount of drug released is at least 75 %

высвобождение винпоцетина из альгиновой кислоты в водный раствор хитозана.

В результате исследований нами проведена оценка соответствия теоретических и экспериментальных исследований микрокапсулированных форм винпоцетина [2]. Установлены значения характеристик результатов КМ, позволяющие получать микрокапсулы с заданными биофармацевтическими характеристиками (табл. 6).

Заключение

Установлены значения характеристик резуль-
татов КМ, позволяющие получать микрокапсулы

с заданными биофармацевтическими характери-
стиками: средняя доля молекул винпоцетина, не свя-
занных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой)
и хитозаном, составляет от 0 до 5 %; за 3 ч количе-
ство высвободившегося ЛС — не менее 75 %. В ре-
зультате исследований получены пролонгированные
микрокапсулированные формы винпоцетина, пред-
ставляющие собой формы дозирования с модифи-
цированным высвобождением, проявляющие дли-
тельное высвобождение по сравнению с формой
дозирования винпоцетина с немедленным высво-
бождением.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Hagrais N.A., Mogahed N., Sheta E. et al. The powerful synergistic effect of spiramycin/propolis loaded chitosan/alginate nanoparticles on acute murine toxoplasmosis. *PLOS Negl Trop Dis* 2022;16(3):e0010268. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010268
2. Полковникова Ю.А., Северинова Н.А., Корянова К.Н. и др. Морфологические, технологические и биофармацевтические исследования альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5): 279–90. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-279-290 Polkovnikova Yu.A., Severinova N.A., Koryanova K.N. et al. Morphological, technological and biopharmaceutical studies of alginate-chitosan microcapsules with vinpocetine. *Farmaciya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology* 2019;7(5): 279–90. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-279-290
3. Manivasagan P., Bharathiraja S., Bui N.Q. et al. Doxorubicin-loaded fucoidan capped gold nanoparticles for drug delivery and photoacoustic imaging. *Int J Biol Macromol* 2016;91: 578–88. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.06.007
4. Chu J.S., Wang Z.J. Protocol optimization for renal mass detection and characterization. *Radiol Clin North Am* 2020;58:851–73. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.05.003
5. Li J., Wu H., Jiang K. et al. Alginate calcium microbeads containing chitosan nanoparticles for controlled insulin release. *Appl Biochem Biotechnol* 2021;193:463–78. DOI: 10.1007/s12010-020-03420-9
6. Sudhakar S., Chandran S.V., Selvamurugan N., Nazeer R.A. Biodistribution and pharmacokinetics of thiolated chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin *in vivo*. *Int J Biol Macromol* 2020;150:281–8. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.079
7. Kumar P., Mishra B. Colon targeted drug delivery systems – an overview. *Curr Drug Deliv* 2008;5:186–98. DOI: 10.2174/156720108784911712
8. Полковникова Ю.А., Глушко А.А. Выбор пленкообразователей при микрокапсулировании винпоцетина. *Фармация и фармакология* 2018;6(2):197–210. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-197-210 Polkovnikova Yu.A., Glushko A.A. The choice of film formers for microencapsulation of vinpocetine. *Farmaciya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology* 2018;6(2):197–210. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-197-210
9. Sorin E.J., Pande V.S. Exploring the helix-coil transition via all-atom equilibrium ensemble simulations. *Biophys J* 2005; 88(4):2472–93. DOI: 10.1529/biophysj.104.051938
10. Parrinello M., Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *J Appl Phys* 1981;52:7182–90. DOI: 10.1063/1.328693
11. Schmid N., Eichenberger A.P., Choutko A. et al. Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. *Eur Biophys J* 2011;40(7):843–56. DOI: 10.1007/s00249-011-0700-9
12. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX* 2015; 1–2:19–25. DOI: 10.1016/j.softx.2015.06.001
13. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. Высвобождение фенибута из альгинат-хитозановых микрокапсул. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2021;4:120–5. Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I. Phenibut release from alginate-chitosan microcapsules. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya = Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy* 2021;4:120–5. (In Russ.).
14. Teppen J.B. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. *JCICS* 1992;32:757–9.
15. Malde A.K., Zuo L., Breeze M. et al. An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: version 1.0. *J Chem Theory Comput* 2011;7:4026–37. DOI: 10.1021/ct200196m
16. Degiacomi M.T., Erastova V., Wilson M.R. Easy creation of molecular dynamics simulations of polymeric mixtures with Assemble! *Computer Physics Communications* 2016;202:304–9. DOI: 10.1016/j.cpc.2015.12.026
17. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F. et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J Chem Phys* 1984;81(8):3684–90. DOI: 10.1063/1.448118
18. Shirts M.R., Klein C., Swails J. M. et al. Lessons learned from comparing molecular dynamics engines on the SAMPL5 dataset. *J Comput Aided Mol Des* 2017;31(1):147–61. DOI: 10.1007/s10822-016-9977-1
19. Bekker H., Dijkstra E.J., Renardus M.K.R., Berendsen H.J.C. An efficient, box shape independent non-bonded force and virial algorithm for molecular dynamics. *Mol Sim* 1995;14(3):137–52. DOI: 10.1080/08927029508022012
20. Braga C., Travis K.P. A configurational temperature Nosé–Hoover thermostat. *J Chem Phys* 2005;123(13):134101. DOI: 10.1063/1.2013227

ORCID автора / ORCID of author

Ю.А. Полковникова / Yu.A. Polkovnikova: <https://orcid.org/0000-0003-0123-9526>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.06.2023. Принята в печать: 13.10.2023.

Article received: 26.06.2023. Accepted for publication: 13.10.2023.