

УДК 535.36; 539.2; 539.6

**АНАЛИЗ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ СМЕСИ
ДИМЕТИЛАНИЛИН-ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД НА ОСНОВЕ
ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА
ДИМЕТИЛАНИЛИНА**

А. Жумабаев, А. А. Абсанов, Х. А. Хушвактов, А. М. Норкулов, З. И. Эрназаров

Изучены межмолекулярные взаимодействия в бинарной системе диметиланилина (ДМА) с диметилсульфоксидом (ДМСО) на основе ИК-спектроскопии поглощения и анализа молекулярного докинга. ИК-спектры с преобразованием Фурье (FTIR), зарегистрированные в диапазоне $600\text{--}1700\text{ см}^{-1}$, выявили сдвиги колебательных линий в пределах $1\text{--}13\text{ см}^{-1}$ в зависимости от изменения мольной доли ДМА. Изменения частот в модах колебаний ароматического кольца и связи C–N показали перераспределение электронной плотности под влиянием дипольной среды растворителя. Относительно малая амплитуда сдвига спектральных параметров указывает на преобладание в системе нековалентных взаимодействий диполь-дипольного и донорно-акцепторного характера, а не сильные ковалентные комплексы. Вероятные свойства связывания диметиланилина с биологическими системами оценивались методом молекулярного докинга на модели фермента цитохрома P450 2A6 (CYP2A6). Расчеты показали энергетически выгодное расположение лиганда в активном центре фермента, а стабильность комплекса в основном обеспечивается гидрофобными и ароматическими $\pi\text{--}\pi$ взаимодействиями. Соответствие между экспериментальными спектральными данными и результатами расчетов подтверждает наличие функциональной связи между индуцированными растворителем электронными эффектами и механизмом белок-лигандного связывания. Эти результаты создают теоретическую основу для объяснения поведения малых ароматических аминов в растворах и биологических средах на молекулярном уровне, а также для прогнозирования их метаболических свойств.

Ключевые слова: ДМА, ДМСО, ИК-фурье-спектроскопия, молекулярный докинг.

Самаркандский государственный университет им. Ш. Рашидова, 140104 Узбекистан, Самарканд, Университетский бул., 15; e-mail: zokhid.ernazarov07@gmail.com.

1. Введение.

Систематический анализ межмолекулярных взаимодействий имеет важное теоретическое и практическое значение для фундаментального понимания физико-химических и биологических свойств молекул и рассматривается как одно из приоритетных научных направлений современной физической химии и биофизики [1–5]. Слабые взаимодействия нековалентной природы – водородные связи, диполь-дипольные силы, донорно-акцепторные механизмы, дисперсионные эффекты и ароматический π – π стэкинг – являются основными факторами, определяющими электронную конфигурацию, энергетическую стабильность и реакционную способность молекул [6–8]. В среде раствора эти взаимодействия приобретают еще более сложный характер, проявляясь через перераспределение электронной плотности и сдвиг конформационного равновесия в результате взаимодействия с молекулами растворителя [9].

Диметиланилин (ДМА) относится к группе ароматических аминов и выделяется сильными электронно-донорными свойствами своего диметиламино-фрагмента [10]. Сопряжение неподеленной электронной пары атома азота с π -электронной системой бензольного кольца повышает поляризуемость молекулы и создает условия для образования межмолекулярных комплексов донорно-акцепторного типа [11]. Диметилсульфоксид (ДМСО) как апротонный растворитель с высоким дипольным моментом активно участвует в межмолекулярных взаимодействиях [12]. Его функциональная группа S=O выполняет роль электростатически активного центра, а атом кислорода сульфинильной группы может выступать в качестве акцептора электронов, образуя эффективную связь с молекулами-донорами [13]. По этой причине система DMA–DMSO является удобной системой для моделирования и анализа энергетических и спектроскопических параметров комплексов донорно-акцепторной природы [14].

Инфракрасная (ИК)-спектроскопия является одним из методов с высокой чувствительностью и информационной емкостью для экспериментального определения межмолекулярных взаимодействий [15]. Изменения частот колебательных мод отражают перераспределение электронной плотности. Смещение частот колебаний в низкочастотную (красный сдвиг) или высокочастотную (синий сдвиг) область в результате формирования донорно-акцепторных или водородных связей является важным спектроскопическим показателем образования межмолекулярного комплекса [16–19]. Для оценки вероятных взаимодействий малых ароматических аминов в биологических системах среди современных вычислительных подходов широко используется молекулярный докинг [20]. Данный метод позволяет моделировать оптимальное пространственное располо-

жение комплекса лиганд–белок, энергию связывания, а также энергетический вклад водородных и гидрофобных взаимодействий. Фермент цитохром P450 2A6 (CYP2A6), играющий важную роль в метаболизме ксенобиотиков и ароматических соединений в организме человека, активно участвует в процессе окисления малых ароматических субстратов [21]. Модель кристаллической структуры с идентификатором PDB 1Z10 позволяет проводить структурный анализ активного центра CYP2A6 на молекулярном уровне [22, 23].

Данное исследование направлено на определение межмолекулярных донорно-акцепторных взаимодействий в комплексе ДМА–ДМСО с помощью спектроскопических методов и оценку их влияния на электронную структуру. Также на основе молекулярного докинга были смоделированы вероятные сценарии связывания диметиланилина с ферментом CYP2A6. Сочетание спектроскопических и вычислительных подходов позволяет систематически обосновать связь между взаимодействиями растворитель–лиганд и реакционной способностью молекулы, а также её потенциальной активностью в биологической системе.

2. Экспериментальные и теоретические методы.

2.1. Экспериментальные методы. В эксперименте использовались смеси химически чистого ДМА и ДМСО в жидком состоянии с мольными долями 0.9, 0.7, 0.5, 0.3 и 0.1. Образцы были дополнительно очищены в соответствии с методами, описанными в [24]. Все эксперименты проводились при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении.

ИК-спектры ДМА и его смесей с ДМСО различных концентраций регистрировались на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S. Прибор оснащен керамическим ИК-источником высокой яркости и термостабилизированным детектором DLATGS, обеспечивающим спектральное разрешение 0.5 см^{-1} и отношение сигнал/шум до 30000:1. Точность волновых чисел калибровалась с помощью He–Ne лазера, интегрированного в интерферометр. Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения LabSolutions IR, выполнялась коррекция базовой линии, нормализация и определение максимумов полос. Спектральный анализ проводился с использованием функции peak fitting.

2.2. Метод молекулярного докинга. Для оценки вероятных характеристик связывания диметиланилина (ДМА) с ферментом цитохрома P450 2A6 (CYP2A6) были проведены исследования молекулярного докинга. Изофермент CYP2A6 принадлежит к семейству цитохрома P450 и играет важную роль в окислительном метаболизме арома-

тических аминов и других ксенобиотиков. Поскольку молекула диметиланилина имеет ароматическую структуру, для оценки её поведения в биологических системах было признано целесообразным выбрать именно эту модель фермента. Трёхмерная кристаллическая структура CYP2A6 (PDB ID: 1Z10) была загружена из базы данных RCSB Protein Data Bank (PDB ID: 1Z10) и подготовлена к процессу докинга (удалены молекулы кристаллографической воды и добавлены полярные атомы водорода). Расчёты докинга выполнялись на платформе PyRx с использованием алгоритма Auto Dock Vina [25].

Параметры сетки (grid box) были установлены так, чтобы полностью охватить каталитический центр фермента, где расположена группа гема, и были выбраны конформации с самой низкой энергией связывания. Взаимодействия белок–лиганд и пространственное расположение комплекса были проанализированы визуально и структурно с помощью программы Discovery Studio 2025 Client [26]. Результаты показали, что ДМА образует энергетически выгодную ориентацию в активном центре фермента, а механизм связывания в основном опирается на гидрофобные и π – π взаимодействия.

3. Результаты и обсуждение.

3.1. Анализ диметиланилина и его растворов с диметилсульфоксидом методом инфракрасного колебательного поглощения. Диметиланилин (ДМА) относится к классу ароматических третичных аминов, и его электронная структура характеризуется неподеленной электронной парой на атоме азота, сопряженной с бензольным кольцом. В результате резонансного взаимодействия этой пары с π -системой электронная плотность в молекуле частично делокализуется, что усиливает электронно-донорные свойства ДМА. Структурно молекула сочетает полярный аминный центр и относительно гидрофобный ароматический фрагмент, что делает её чувствительной к различным дипольным и электростатическим взаимодействиям. Хотя ДМА не является донором водородной связи, благодаря богатому электронами азотному центру он может взаимодействовать с протонной или дипольной средой в качестве акцептора. Диметилсульфоксид (ДМСО), как высокополярный апротонный растворитель, выделяется сильно поляризованной связью S=O в центре молекулы. Большой дипольный момент этой связи создает в растворе сильное электростатическое поле и влияет на распределение электронов окружающих молекул. ДМСО активен как акцептор водородной связи и может образовывать слабые ассоциативные взаимодействия, особенно с органическими молекулами, имеющими электронно-донорные центры. С этой точки зрения бинарная система ДМА–ДМСО рассматривается как модельная система, которая не образует

прочного ковалентного комплекса, но вызывает перераспределение электронной плотности через диэлектрическую среду и локальные электростатические эффекты. Такая система создает удобную платформу для анализа слабых межмолекулярных донорно-акцепторных, диполь-дипольных и водородных связей с помощью спектроскопических методов.

ИК-спектры диметиланилина (ДМА) в диапазоне $600\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ проявляют систематические, но небольшие частотные сдвиги в диапазоне мольных долей $0.1\text{--}0.9$. Интенсивность инфракрасного поглощения зависит от производной дипольного момента по нормальной координате во время колебательного перехода и выражается соотношением [27]. Поэтому ИК-спектр является чувствительным индикатором перераспределения электронной плотности и эффектов среды растворителя.

$$I \propto \left(\frac{\partial \mu}{\partial Q} \right)^2. \quad (1)$$

Внеплоскостные деформационные колебания ароматических связей C–H, наблюдаемые в диапазоне $690\text{--}754\text{ см}^{-1}$, проявляют сдвиг $748 \rightarrow 752\text{--}754\text{ см}^{-1}$ ($\Delta\nu \approx 4 - 6\text{ см}^{-1}$). Следует отметить, что в области около 690 см^{-1} также наблюдается сдвиг полосы до 696 см^{-1} ($\Delta\nu \approx 6\text{ см}^{-1}$). Данный сдвиг, вероятно, обусловлен изменением локального окружения ароматического кольца под влиянием молекул ДМСО и согласуется с наличием слабых донорно-акцепторных и дипольных взаимодействий в системе. Эта зона чувствительна к типу ароматического замещения, и наблюдаемый сдвиг объясняется изменением локальной диэлектрической среды [28].

Мода “дыхания кольца” (ring breathing) в интервале $950\text{--}1033\text{ см}^{-1}$ является наиболее чувствительной зоной. В рамках гармонического приближения колебательная частота определяется выражением [29]:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}. \quad (2)$$

Сдвиг $1020 \rightarrow 1029\text{--}1033\text{ см}^{-1}$ ($\Delta\nu \approx 9 - 13\text{ см}^{-1}$) указывает на увеличение силовой константы k , что свидетельствует об электростатической перестройке π -электронной системы под влиянием растворителя. Валентные колебания C–N в диапазоне $1165\text{--}1228\text{ см}^{-1}$ показывают сдвиг $1192 \rightarrow 1196\text{ см}^{-1}$ ($\Delta\nu \approx 4\text{ см}^{-1}$). Это означает модификацию силовой константы связи в результате взаимодействия неподеленной электронной пары атома азота с дипольной средой [30]. Процесс имеет слабый электростатический характер, образования новых ковалентных связей не наблюдается. Область $1020\text{--}1060\text{ см}^{-1}$ соответствует валентным колебаниям S=O группы ДМСО. Частотный сдвиг

4–6 см^{-1} и уширение полос в смеси могут указывать на наличие межмолекулярной ассоциации и компонентов водородных связей. Это состояние соответствует формированию микрогетерогенной среды. Скелетные колебания ароматических связей $\text{C}=\text{C}$ при 1504–1508 см^{-1} и 1598–1600 см^{-1} показывают сдвиг около 2 см^{-1} .

В целом, нахождение значений $\Delta\nu$ в пределах 1–13 см^{-1} свидетельствует о том, что сильный комплекс не образуется, а преобладают слабые диполь-дипольные и, вероятно, взаимодействия через водородные связи.

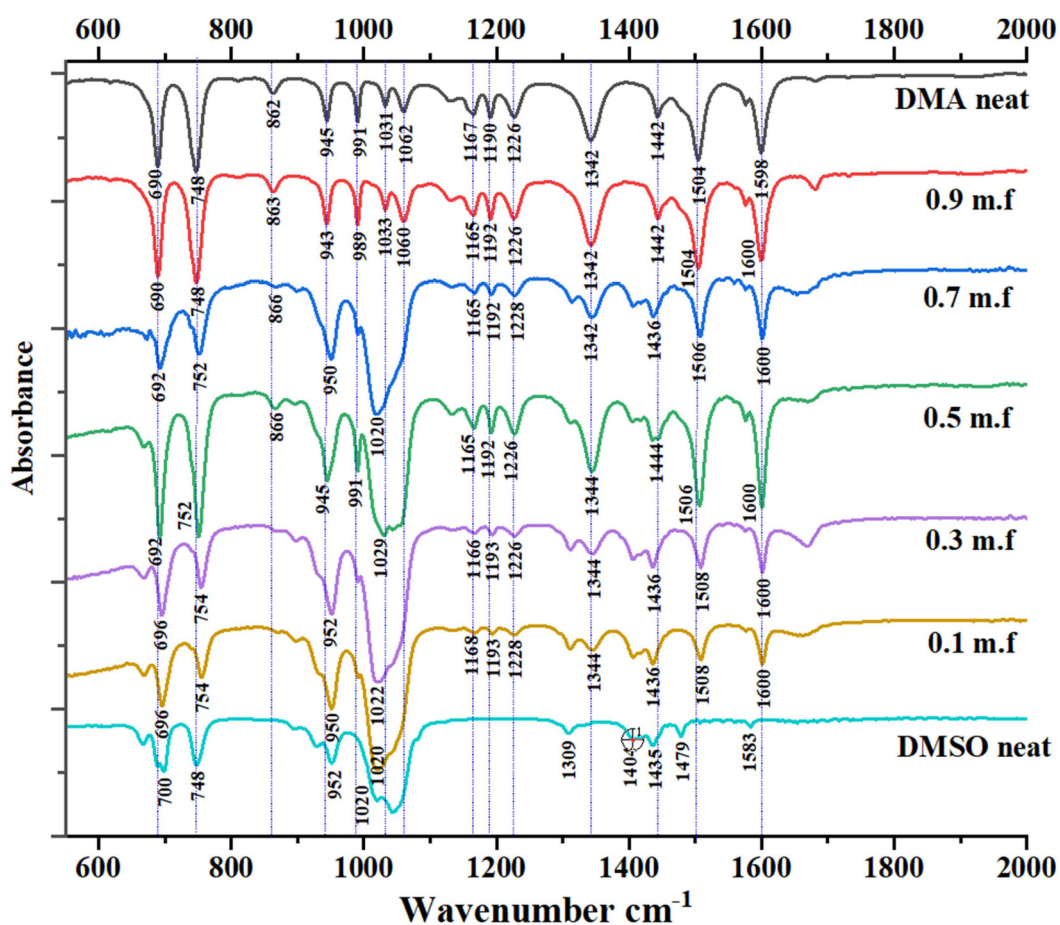


Рис. 1: Инфракрасный спектроскопический анализ межмолекулярных взаимодействий в смесях ДМА–ДМСО при разных концентрациях.

3.2. Анализ методом молекулярного докинга. Для определения механизма взаимодействия диметиланилина с биологическими системами использовался метод молекулярного докинга. Молекулярный докинг – это современный вычислительный метод, оценивающий способность малой молекулы (лиганда) встраиваться в активный

центр целевого белка и энергетическую стабильность образующегося комплекса лиганд-рецептор. Данный подход широко применяется для определения свойств связывания биоактивных соединений с рецепторными белками и имеет важное значение для объяснения механизма действия лекарственных веществ [31].

В качестве рецептора в исследовании была выбрана кристаллическая структура микросомального фермента цитохрома P450 2A6 человека (PDB ID: 1Z10). Этот фермент является важной оксидоредуктазой, осуществляющей метаболизм ксенобиотиков и ароматических соединений в организме, и участвует в биотрансформации многих лекарственных средств и экологических веществ [32, 33]. Изучение взаимодействия диметиланилина с этим ферментом позволяет оценить его метаболическое поведение и вероятную роль в процессах биотрансформации. Перед процессом докинга структура белка прошла этап предварительной подготовки: из кристаллической структуры были удалены молекулы воды, присоединены необходимые заряды, определена область активного центра и установлена сетка (grid field) для расчетов. Затем молекула диметиланилина была помещена в активный центр фермента в энергетически наиболее выгодной конформации [34].

Результаты расчетов показали, что диметиланилин стабильно располагается в гидрофобном кармане белка 1Z10. Отрицательное значение энергии связывания указывает на образование термодинамически выгодного комплекса между лигандом и рецептором. Расчеты методом AutoDock Vina показали, что энергия связывания наиболее выгодной конформации комплекса составляет -5.7 ккал/моль. Полученный результат указывает на энергетически благоприятное связывание диметиланилина с активным центром фермента CYP2A6. Это хорошо согласуется с результатами анализа взаимодействий, показывающими, что основную роль в стабилизации комплекса играют гидрофобные и π - π взаимодействия. Отрицательное значение ΔG_{bind} свидетельствует о спонтанном характере образования комплекса и энергетической стабильности системы лиганд-рецептор [35]. Этот результат подтверждает структурную адаптивность молекулы к активному центру и формирование энергетически стабильной конформации.

Анализ 2D-карты взаимодействий показал, что ароматическое кольцо диметиланилина образует взаимодействие π - π типа Т-образной формы с аминокислотными остатками PHE107 и PHE118. Пространственное соответствие между ароматическими π -электронными системами является одним из основных факторов стабильности комплекса. Кроме того, выявлены гидрофобные взаимодействия типа π -алкил и алкил с остатками VAL117, LEU370 и ILE300. Эти гидрофобные контакты способствуют проч-

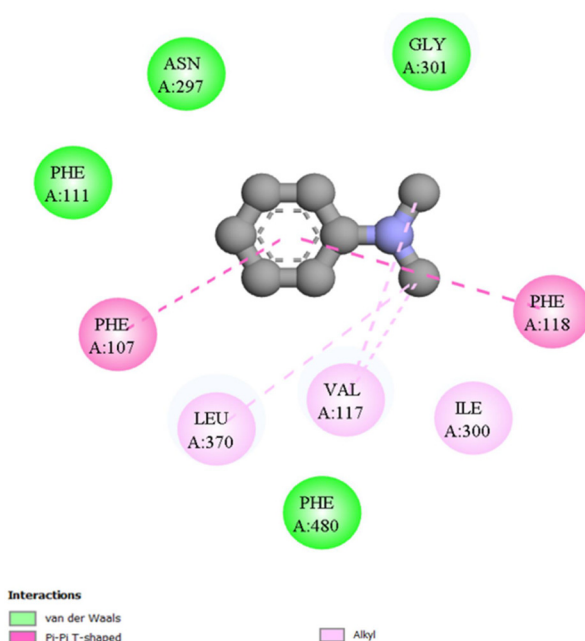


Рис. 2: Двумерная (2D) диаграмма взаимодействий при молекулярном докинге диметиланилина (ДМА) в активном центре CYP2A6.

ной фиксации лиганда внутри активного центра. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия, наблюдаемые с аминокислотами ASN297, GLY301, PHE111 и PHE480, поддерживают общий энергетический баланс комплекса. Эти слабые, но многочисленные взаимодействия выступают в качестве дополнительного фактора, повышающего стабильность системы лиганд-рецептор.

Как видно из 3D-конформационных изображений, молекула диметиланилина глубоко проникает в активный центр фермента, при этом её ароматический фрагмент располагается параллельно и под углом к остаткам фенилаланина. Это указывает на то, что ароматические и гидрофобные взаимодействия играют приоритетную роль в процессе связывания. Во многих исследованиях отмечалось, что ароматическо-ароматические (π - π) взаимодействия играют важную роль в стабильности белок-лигандных комплексов [36]. Поскольку электростатические взаимодействия наблюдались относительно редко, стабильность комплекса в основном обеспечивалась гидрофобным эффектом и π - π взаимодействиями, что является одним из основных механизмов связывания белок-лиганд [37].

Полученные результаты показывают, что диметиланилин эффективно взаимодействует с ферментом цитохромом P450 2A6 (рис. 4) и образует стабильный комплекс на

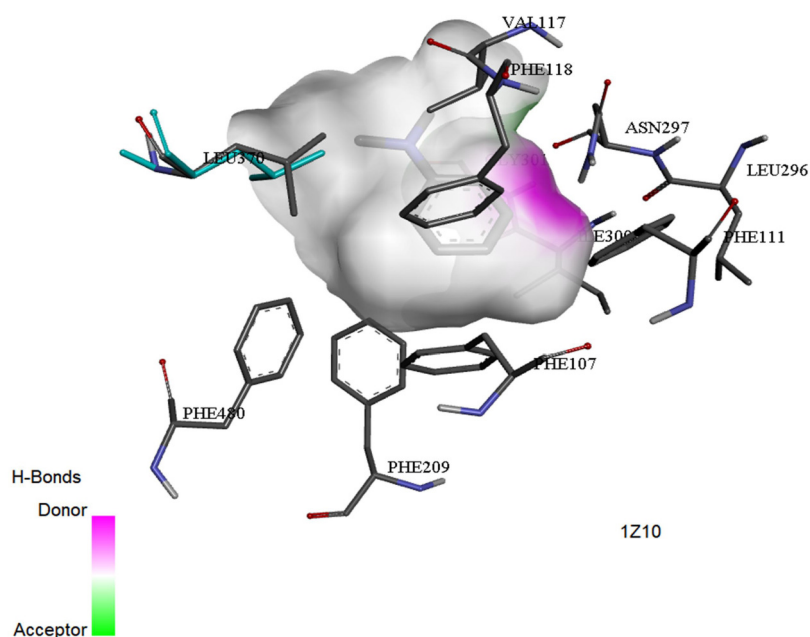


Рис. 3: Трехмерное (3D) конформационное положение связывания диметиланилина (ДМА) внутри полости активного центра CYP2A6, демонстрирующее пространственную ориентацию и ключевые взаимодействующие остатки.

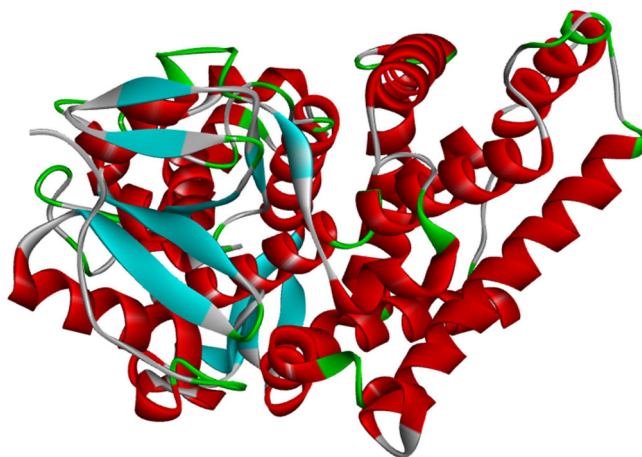


Рис. 4: Трехмерная (3D) структурная модель белка CYP2A6.

основе гидрофобного механизма. Это означает наличие вероятности участия вещества в метаболических процессах и возможность влияния на процесс биотрансформации через связывание с ферментом.

4. Заключение.

В данном исследовании был проведен комплексный анализ межмолекулярных взаимодействий в бинарной системе ДМА–ДМСО на основе методов ИК-спектроскопии и молекулярного докинга. Результаты ИК-спектроскопии показали систематические колебательные сдвиги в диапазоне $1\text{--}13\text{ см}^{-1}$, подтверждающие перераспределение электронной плотности под действием растворителя. В частности, изменения частот колебаний ароматического кольца и связи C–N показали, что электронно-донорные свойства ДМА модифицируются в дипольной среде. Малая амплитуда спектральных изменений означает, что в системе преобладают не сильные ковалентные комплексы, а слабые взаимодействия диполь-дипольного и донорно-акцепторного типа.

Результаты молекулярного докинга показали, что диметиланилин располагается в активном центре фермента СУР2А6 в энергетически выгодной конформации. Механизм связывания в основном опирается на гидрофобные и $\pi\text{--}\pi$ взаимодействия, что подтверждает стабилизацию малых ароматических аминов в белок-лигандных комплексах за счет ароматического стэкинга и гидрофобных эффектов. Сочетание экспериментальных и расчетных результатов показывает, что электронное поведение ДМА в среде раствора напрямую связано с его потенциальными свойствами связывания в биологических системах. Таким образом, данная работа служит обоснованием механистической связи между индуцированными растворителем электронными эффектами и взаимодействием с биологически активным центром. Полученные результаты расширяют представления о характере слабых межмолекулярных взаимодействий в системе ДМА–ДМСО и их влиянии на электронные свойства молекулы. Сочетание ИК-спектроскопии и молекулярного докинга показало свою эффективность при исследовании взаимодействий малых ароматических аминов как в растворах, так и в биологических системах. Полученные данные могут служить основой для дальнейших спектроскопических и вычислительных исследований аналогичных ароматических соединений.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] P. Ball, Chemical reviews **108**(1), 74 (2008). <https://doi.org/10.1021/cr068037a>.
- [2] M. Nishio, Y. Umezawa, J. Fantini, et al., Physical Chemistry Chemical Physics **16**(25), 12648 (2014). <https://doi.org/10.1039/C4CP00099D>.
- [3] A. Jumabaev, S. J. Koyambo-Konzapa, H. Hushvaktov, et al., J. Mol. Model. **30**(10), 349 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00894-024-06147-0>.
- [4] A. Jumabaev, H. Hushvaktov, A. Absanov, et al., Ukrainian Journal of Physics **71**(1), 28 (2026). <https://doi.org/10.15407/ujpe71.1.28>.

- [5] A. Jumabaev, A. A. Absanov, B. B. Khudaykulov, Z. I. Ernazarov, *Uzbek Phys. J.* **25**(4), (2023). <https://doi.org/10.52304/.v25i4.471>.
- [6] A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chemical reviews* **116**(5), 2775 (2016). <https://doi.org/10.1021/cr500344e>.
- [7] M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *The Journal of Physical Chemistry A* **110**(37), 10656 (2006). <https://doi.org/10.1021/jp0610416>.
- [8] А. Жумабаев, Х. А. Хушвактов, А. А. Абсанов и др., *Краткие сообщения по физике ФИАН* **52**(12), 91 (2025). <https://doi.org/10.3103/S1068335625603176>.
- [9] D. R. Canchi, A. E. Garcia, *Annual review of physical chemistry* **64**(1), 273 (2013). <https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-040412-110156>.
- [10] Z. Rappoport (Ed.), *The chemistry of anilines, Part 1* (John Wiley & Sons, 2007).
- [11] R. S. Mulliken, *Journal of the American Chemical Society* **74**(3), 811 (1952). <https://doi.org/10.1021/ja01123a067>.
- [12] R. Notman, M. Noro, B. O'Malley, J. Anwar, *Journal of the American Chemical Society* **128**(43), 13982 (2006). <https://doi.org/10.1021/ja063363t>.
- [13] K. I. Oh, X. You, J. C. Flanagan, C. R. Baiz, *The Journal of Physical Chemistry Letters* **11**(5), 1903 (2020). <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c00378>.
- [14] A. Panuszko, P. Bruździak, M. Śmiechowski, et al., *Journal of Molecular Liquids* **294**, 111661 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111661>.
- [15] K. Al-Amin, M. Kawsar, M. T. R. B. Mamun, M. S. Hossain, *Nanoscale Advances* **7**(21), 6677 (2025). <https://doi.org/10.1039/d5na00522a>.
- [16] S. J. Grabowski, *Chemical reviews* **111**(4), 2597 (2011). <https://doi.org/10.1021/cr800346f>.
- [17] A. Jumabaev, A. Absanov, Z. Ernazarov, et al., *J. Samarkand State Univ.* **139**(1), 5 (2023). <https://doi.org/10.59251/2181-1296.2023.v4.139.1.2085>.
- [18] A. Jumabaev, H. Hushvaktov, A. Absanov, et al., *Ukrainian journal of physics* **69**(10), 742 (2024). <https://doi.org/10.15407/ujpe69.10.742>.
- [19] A. Jumabaev, H. Hushvaktov, A. Absanov, et al., *Uzbek Journal of Physical* **24**(2), 110 (2022). <https://doi.org/10.52304/.v24i2.329>.
- [20] X. Y. Meng, H. X. Zhang, M. Mezei, M. Cui, *Current computer-aided drug design* **7**(2), 146 (2011). <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- [21] E. S. Messina, R. F. Tyndale, E. M. Sellers, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **282**(3), 1608 (1997). [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)36947-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)36947-2).
- [22] J. K. Yano, M. H. Hsu, K. J. Griffin, et al., *Nature structural & molecular biology* **12**(9), 822 (2005). <https://doi.org/10.1038/nsmb971>.
- [23] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, et al., *Nucleic acids research* **28**(1), 235 (2000). <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.

- [24] A. Gordon, R. Ford, *The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References*, Hoboken (NJ: Wiley, 1973).
- [25] S. Dallakyan, A. J. Olson, *Small-molecule library screening by docking with PyRx*. In *Chemical biology: methods and protocols* (NY: Springer New York, 2014). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_19.
- [26] S. S. U. Hassan, S. Q. Abbas, F. Ali, et al., *Molecules* **27**(3), 917 (2022). <https://doi.org/10.3390/ph18121854>.
- [27] G. Herzberg, B. L. Crawford Jr, *The Journal of Physical Chemistry* **50**(3), 288 (1946). <https://doi.org/10.1021/j150447a021>.
- [28] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, 3rd ed. (Wiley, 2001).
- [29] J. Bloino, M. Biczysko, V. Barone, *Journal of chemical theory and computation* **8**(3), 1015 (2012). <https://doi.org/10.1021/ct200814m>.
- [30] R. A. Ando, D. R. Matazo, P. S. Santos, *Journal of Raman Spectroscopy* **41**(7), 771 (2010). <https://doi.org/10.1002/jrs>.
- [31] L. Pinzi, G. Rastelli, *International journal of molecular sciences* **20**(18), 4331 (2019). <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
- [32] U. M. Zanger, M. Schwab, *Pharmacology & therapeutics* **138**(1), 103 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
- [33] Y. M. Di, V. D. W. Chow, L. P. Yang, S. F. Zhou, *Current drug metabolism* **10**(7), 754 (2009). <https://doi.org/10.2174/138920009789895507>.
- [34] O. Trott, A. J. Olson, *Journal of computational chemistry* **31**(2), 455 (2010). <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- [35] M. K. Gilson, H. X. Zhou, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **36**(1), 21 (2007). <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.36.040306.132550>.
- [36] G. B. McGaughey, M. Gagné, A. K. Rappé, *Journal of Biological Chemistry* **273**(25), 15458 (1998). <https://doi.org/10.1074/jbc.273.25.15458>.
- [37] C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *Journal of medicinal chemistry* **53**(14), 5061 (2010). <https://doi.org/10.1021/jm100112j>.

Поступила в редакцию 7 апреля 2026 г.

После доработки 8 июля 2026 г.

Принята к публикации 9 июля 2026 г.