

*А. А. Антоненко*

**ФЛУКОНАЗОЛ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КОНВУЛЬСАНТ:  
МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

*Научный руководитель канд. хим. наук, доцент Н.Н. Ковганко*

*Кафедра биологической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. A. Antonenko*

**FLUKONAZOL AS A POTENTIAL CONVULSANT: MOLECULAR MODELING**

*Tutors: associate professor N. N. Kovganko*

*Department of biological chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Одним из побочных действий противогрибкового препарата флуконазола является способность вызывать судороги. В данной статье описываются клинические данные обследуемого пациента, принимавшего флуконазол и испытавшего после этого судорожный синдром, а также молекулярное моделирование флуконазола с ферментами и рецепторами ГАМК-системы.

**Ключевые слова:** флуконазол, судороги, молекулярное моделирование, ГАМК-система.

**Resume.** Fluconazole is a widely known antifungal drug. One of its side effects is the ability to cause seizures. This article describes the clinical data and molecular modeling of fluconazole with biomolecules of the GABA system.

**Keywords:** fluconazole, convulsions, molecular modeling, GABA system.

**Актуальность.** На сегодняшний день различные грибковые заболевания составляют серьезную проблему, решением которой является создание противогрибковых препаратов различного ряда, как местного, так и общего действия. Противогрибковый препарат триазольного ряда флуконазол довольно эффективен в лечении большинства грибковых заболеваний. Однако одно из его побочных действий – способность вызывать судороги и стойкую эпилептиформную активность головного мозга, что является огромной проблемой для человека, решение которой является очень актуальным на сегодняшний день.

**Цель:** установление возможного механизма влияния флуконазола на нервную систему и поиск путей устранения побочных воздействий (судорожный синдром) препарата.

**Задачи:**

1. Изучение влияния флуконазола на организм человека.
2. Изучение таких побочных действий препарата как индуцированная эпилепсия.
3. Оценка возможности метаболизма флуконазола в организме человека и влияния возможных метаболитов препарата на организм.
4. Поиск путей устранения побочных воздействий (судорожный синдром) препарата.

**Материалы и методы.**

Исследуемый пациент, принимавший флуконазол в течение 7 дней в дозе 200 мг/день испытал судорожный синдром. На зарегистрированной электроэнцефалограмме (ЭЭГ) была выявлена эпилептиформная активность головного мозга в виде разрядов

«острая-медленная» волна в теменно-затылочных отведениях. Пациенту был назначен карбамазепин, после лечения которым в течение 6,5 месяцев улучшений на ЭЭГ не было выявлено. После чего был назначен препарат вальпроевой кислоты, после терапии которой в течение 3-х месяцев были значительные улучшения, затем после дальнейшей терапии данным препаратом и его отмены на данный момент наблюдается ремиссия.

На основе анализа этих данных была выявлена возможность влияния флуконазола на ГАМК-систему. Таким образом, следующей частью исследования явилось молекулярное моделирование, на основе которого возможно установление механизма влияния препарата на данную систему.

Молекулярное моделирование – метод исследования в химии, при котором производится формирование моделей взаимодействия различных молекул и лигандов между собой, расчёт энергии взаимодействия, расчёт молекулярной динамики, визуализация полученных моделей и формирования вывода о влиянии одного вещества на другое.

Для проведения моделирования из банка данных 3D структур белков Protein Data Bank были выбраны следующие белки ГАМК-системы: ГАМК-рецептор класса A, глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-трансаминаза. Лигандом явился противогрибковый препарат – флуконазол. Модели были подготовлены для докинга (программа - Chimega). Был проведён докинг (программа – PyRx), расчёт энергии связывания и формирование модели, последующая визуализация полученных моделей (программа - PyMol), поиск водородных связей между лигандом и макромолекулами (программа - PyMol и сервис - Vinana).

### Результаты и их обсуждение.

На рисунках 1 и 2 показано проявление побочного действия флуконазола (1-й рисунок) и его успешное лечение с помощью вальпроевой кислоты (2-й рисунок), лечение карбамазепином не привело к улучшению.

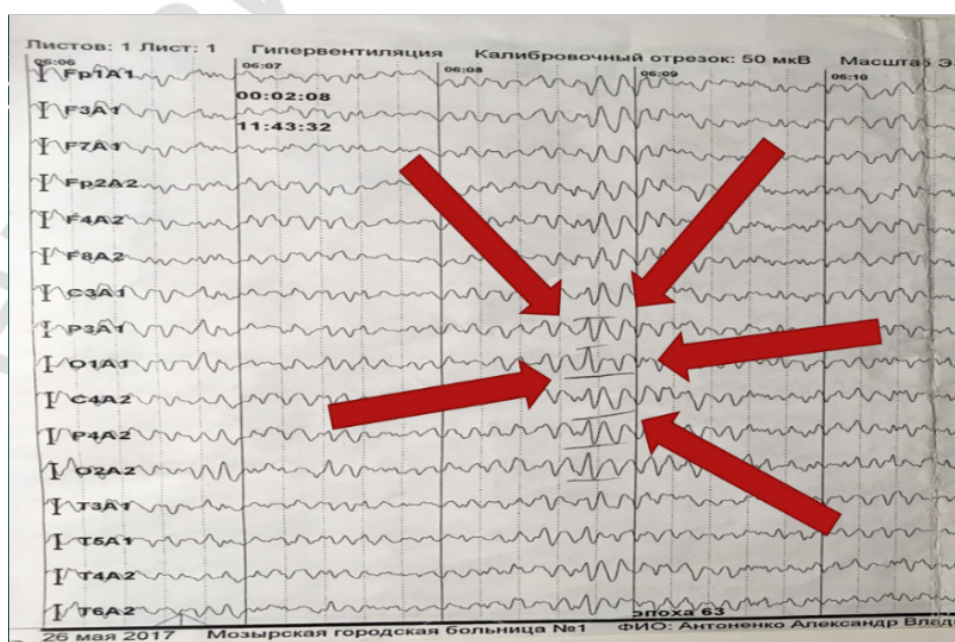


Рис. 1 – ЭЭГ пациента после приёма флуконазола

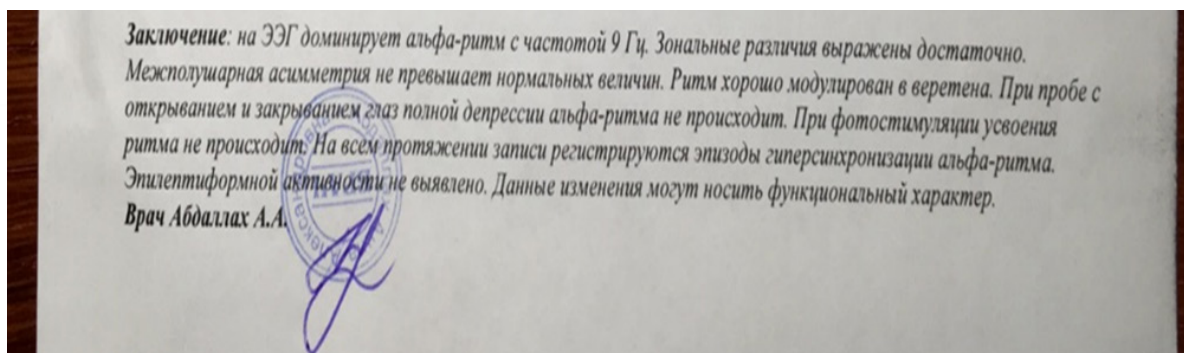


Рис. 2 – ЭЭГ пациента после лечения вальпроевой кислотой

Докинг привёл к следующим результатам. Энергия связывания флуконазола с глутаматдекарбоксилазой 65 составила -6,8 ккал/моль, с глутаматдекарбоксилазой 67 - -2,8 ккал/моль, ГАМК-А рецептором - -6,0 ккал/моль, с ГАМК-трансаминазой - -7,6 ккал/моль. Полученные модели были визуализированы и проанализированы. Значимых эффектов влияния флуконазола на ГАМК-трансаминазу не было выявлено, и они здесь не представляются.

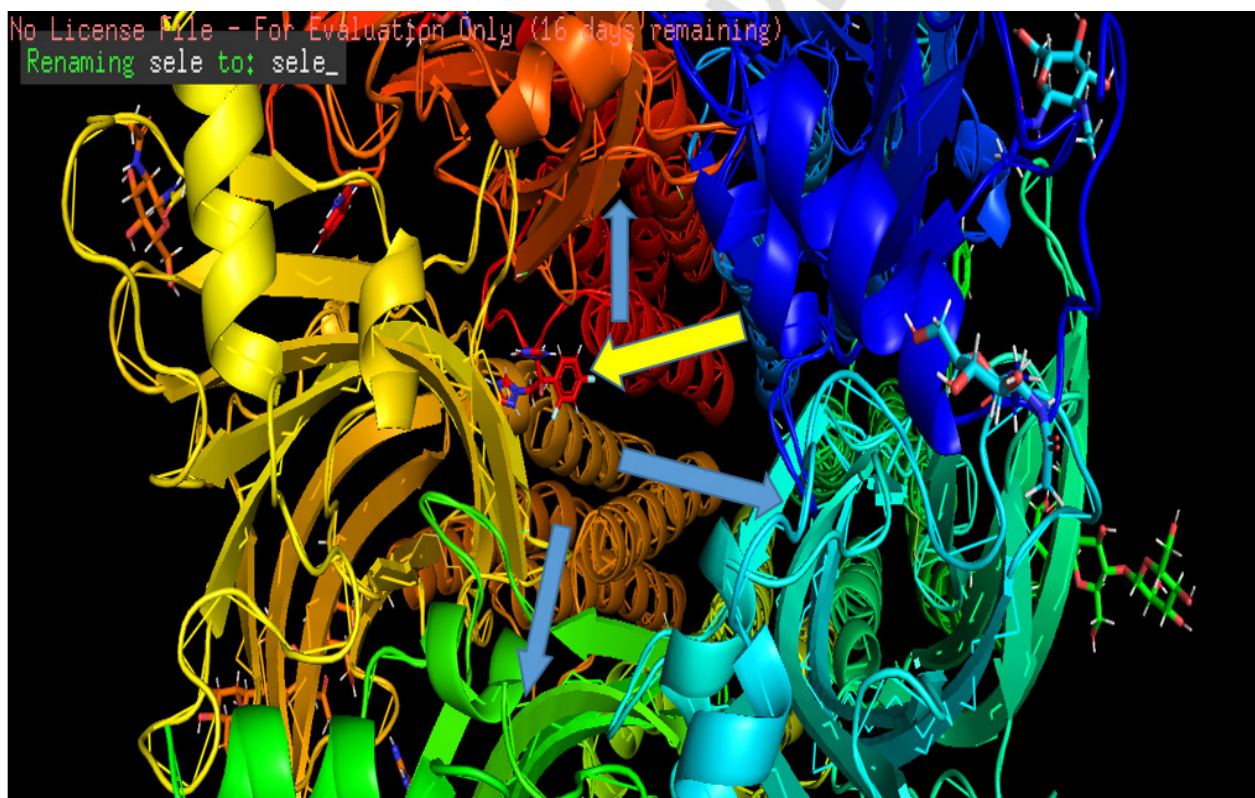


Рис. 3 – Комплекс флуконазола с ГАМК-А рецептором

На данном рисунке показан комплекс флуконазола с ГАМК-А рецептором. Флуконазол (обозначен жёлтой стрелкой) связывается с рецептором на внутренней поверхности канала и обращён в его просвет (синими стрелками показаны границы просвета канала). С помощью связанных с азотом атомов водорода триазольных колец лиганд заякоривается с рецептором водородными связями с оксо-группами 48-го остатка – аспартат и 50-го остатка - валин

Бензольное кольцо лиганда с двумя атомами фтора обращено внутрь просвета



канала. При высокой концентрации препарата в ликворе абсорбция происходит на всех цепях с внутренней стороны, что таким образом, может электростатически «закупоривать» ионный канал за счёт образования кольца из 5 фенильных групп и 10 атомов фтора внутри просвета канала, мешая току хлора.



Рис. 4 – Комплекс флуконазола с глутаматдекарбоксилазой 65

На данном рисунке показан комплекс флуконазола с глутаматдекарбоксилазой. Флуконазол (показан оранжевой стрелкой) связывается с активным центром данного фермента с помощью водородных связей за счёт своих триазольных колец. Коферментом данного фермента является пиридоксальфосфат (показан белой стрелкой), который связывается с ферментом в активном центре фермента с помощью лизина. Наиболее важна связь с 395-м остатком гистидина (обозначена 3-мя синими кружками), которая затрагивает лизин (показан двумя синими стрелками), связанный с коферментом. Это приводит к затруднению отщепления пиридоксальфосфата от лизина при работе фермента.

Что касается метаболизма препарата, то чаще всего происходит гидроксирование в фенильное кольцо, возможны перегруппировки, а также дефторирование с образованием фторид-анионов. Кроме того, возможно образование фторацетата, проявляющего кардио- и нейротоксичность из-за способности блокировать фермент цикла Кребса аконитазу.

#### Выводы:

1. Флуконазол способен вызывать судороги с развитием эпилептиформной активности головного мозга из-за следующих причин: закупорка хлорного канала ГАМК-А рецептора и неконкурентное ингибирование глутаматдекарбоксилазы.
2. Для защиты от такого побочного воздействия препарата, как судороги и эпилептиформность головного мозга, возможно применение следующих протек-

торов: вальпроевая кислота (основной протектор), витамин В6 (кофермент для глутаматдекарбоксилазы), таурин (индуктор синтеза глутаматдекарбоксилазы).

### Литература

1. Aronson, J.K. Meyler's Side Effects of Drugs, The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.elsevier.com/books/meylers-side-effects-of-drugs/aronson/978-0-444-53717-1>.
2. Klyaritskaya, I.L., Rabotjagova, Y.S. Gene polymorphism of cytochrome CYP2C19 and significance of its determination [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <http://crimj.ru/Journal.files/20-2013-1/NG-Rabotjagova-Cytochrome.pdf>.
3. Yang, H. Fluconazole distributional kinetics to the central nervous system using microdialysis in the freely-moving rat model [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=5532523>.
4. В Kevin Park, Neil R Kitteringham, Paul M O'Neill. Metabolism of Fluorine-Containing Drugs Interactions [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://ru.scribd.com/document/39431828/Metabolism-of-Fluorine-Containing-Drugs>.
5. Гомазков, О. А. Нейротрофические факторы мозга [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <http://padabum.com/search.php?author=%D0%93%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%BA%D0%BE%D0%B2+%D0%9E.%D0%90>.
6. Matsumoto, K.; Ueno, K.; Yoshimura, H.; Morii, M.; Takada, M; Sawai, T.; Mitsutake, K.; Shibakawa, M. Fluconazole-Induced Convulsions at Serum Trough Concentrations of Approximately 80 µg/mL [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034273>.
7. [Kyriakidis I](#), [Tragiannidis A](#), [Munchen S](#), [Groll AH](#). Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27927037>.
8. Вальпроевая кислота. [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Вальпроевая\\_кислота](https://ru.wikipedia.org/wiki/Вальпроевая_кислота).