

*Антоненко А. А.*

## **ФЛУКОНАЗОЛ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КОНВУЛЬСАНТ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

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

*Кафедра биологической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** На сегодняшний день различные грибковые заболевания составляют серьёзную 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 работы:** установление возможного механизма влияния флуконазола на нервную систему, оценка возможности метаболизма фторзамещённых аренов в организме человека в высоких концентрациях и влияния возможных метаболитов препарата на организм человека, поиск путей устранения побочных воздействий (судорожный синдром) препарата и последующую реализацию этих решений в практической медицине.

**Материалы и методы.** На основе анализа литературных данных из банка данных 3D структур белков Protein Data Bank были выбраны следующие белки: ГАМК-рецептор класса А, глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-трансаминаза. На основании разработанной модели была оценена свободная энергия связывания флуконазола с указанными белками.

**Результаты и их обсуждение.** Молекулярный докинг показал наличие взаимодействия флуконазола с исследуемыми белками. Таким образом, было предположено о влиянии флуконазола на ГАМК-систему. Данная гипотеза была подтверждена с помощью метода молекулярного моделирования. Найдена возможность влияния флуконазола на ГАМК-А рецептор с ингибирующим действием (частичная электростатическая окклюзия хлорного канала), а также на глутаматдекарбоксилазу путём осложнения работы активного центра вследствие затруднения временного отщепления пиридоксальфосфата от белковой части фермента для процесса декарбоксилирования глутамата, и, как следствие, снижение образования ГАМК – главного тормозного медиатора.

**Выводы.** Флуконазол способен вызывать токсическую эпилепсию из-за:

1) уменьшения тока хлора в ГАМК-А рецепторе, взаимодействуя с  $\beta$ -субъединицами на внутренней стороне канала рецептора.

2) способности быть неконкурентным ингибитором глутаматдекарбоксилазы, затрудняя отщепление пиридоксальфосфата от белковой части фермента (остатка лизина) и нарушая его работу.

3) указанные эффекты приводят к уменьшению количества ГАМК в головном мозге и являются возможной причиной развития судорог.

Возможным решением данной проблемы является приём с флуконазолом следующих протекторов: вальпроевая кислота, таурин, витамин В<sub>6</sub>.