

**СИПАТС.
Ацетилхолин.
Холинорецепто
ры.**

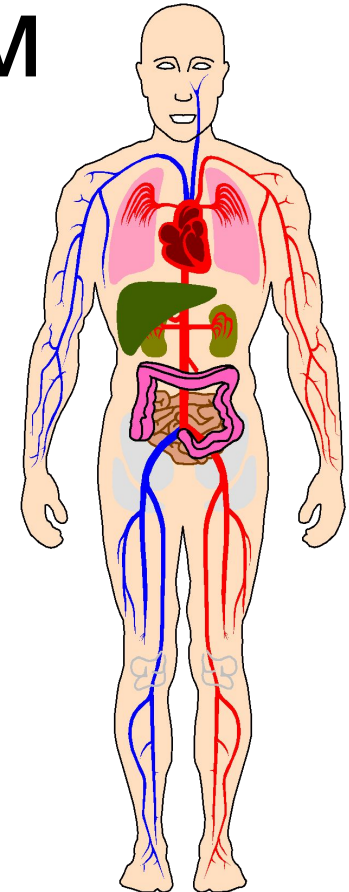
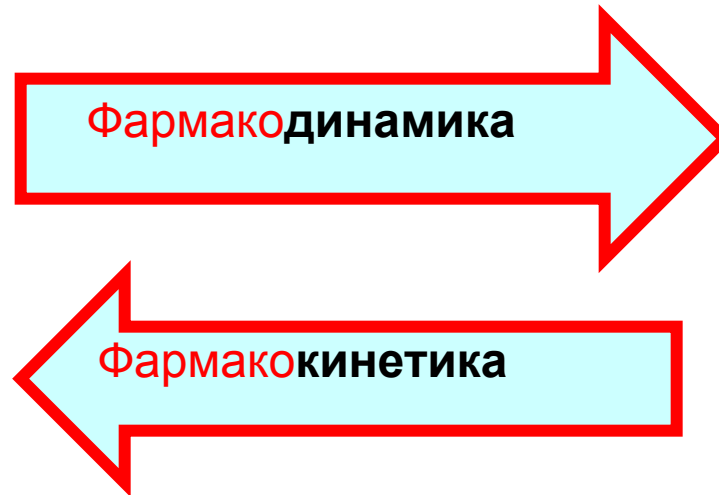
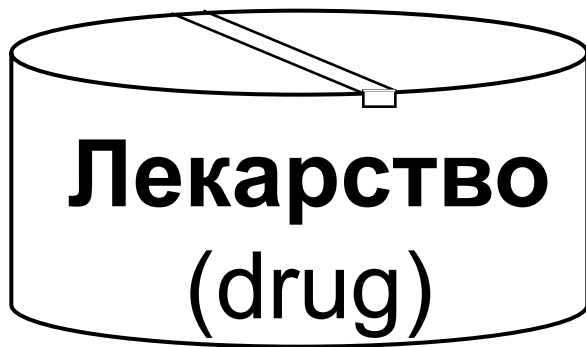
**Леч. 3 курс.
Карева Е.Н.
2010 г.**

ФАРМАКОЛОГИЯ

(греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение)

- наука о взаимодействии

лекарства с биологическим объектом.



ФАРМАКОЛОГИЯ

Медицинская

Ветеринарная

1. Теоретическая

(лекции, книги, базы данных, мат. моделирование)

2. Экспериментальная

(эксперименты *in vivo* и *in vitro*)

3. Клиническая

(«фармакология наоборот»: от показаний – к лекарственным средствам)

4. Фармакоэпидемиология

(на больших популяциях людей).

ФАРМАКОЛОГИЯ

- +**
- 1. Теоретическая**
 - 2. Экспериментальная**



ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

(изучается на 3 и 4 курсах)

Теоретическая фармакология

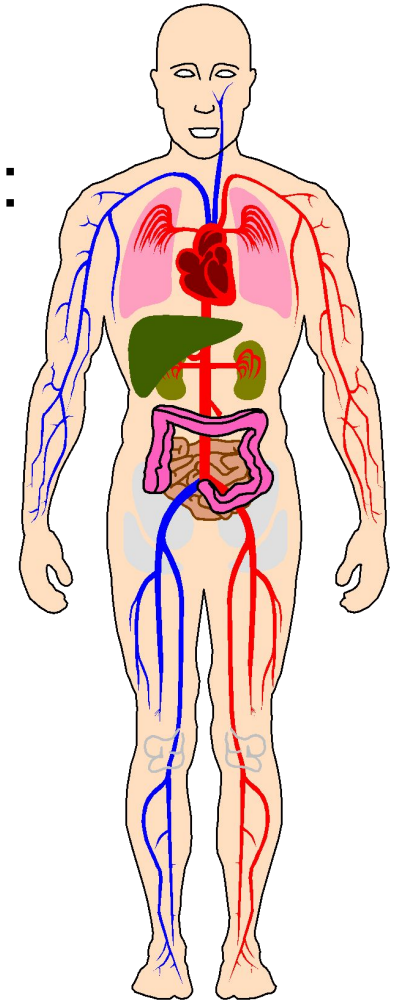
(2 раздела)

- ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ** – это раздел фармакологии, изучающий **ОБЩИЕ** вопросы взаимодействия между лекарственными веществами (ЛВ) и биологическим объектом:
 1. Фармакокинетика,
 2. Фармакодинамика,
 3. Взаимодействия ЛВ между собой, и с пищей.
 4. Хронофармакология.
- ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ** - это раздел фармакологии, изучающий **ЧАСТНЫЕ** вопросы взаимодействия между **конкретными** лекарственными веществами (ЛВ) и биологическим объектом.

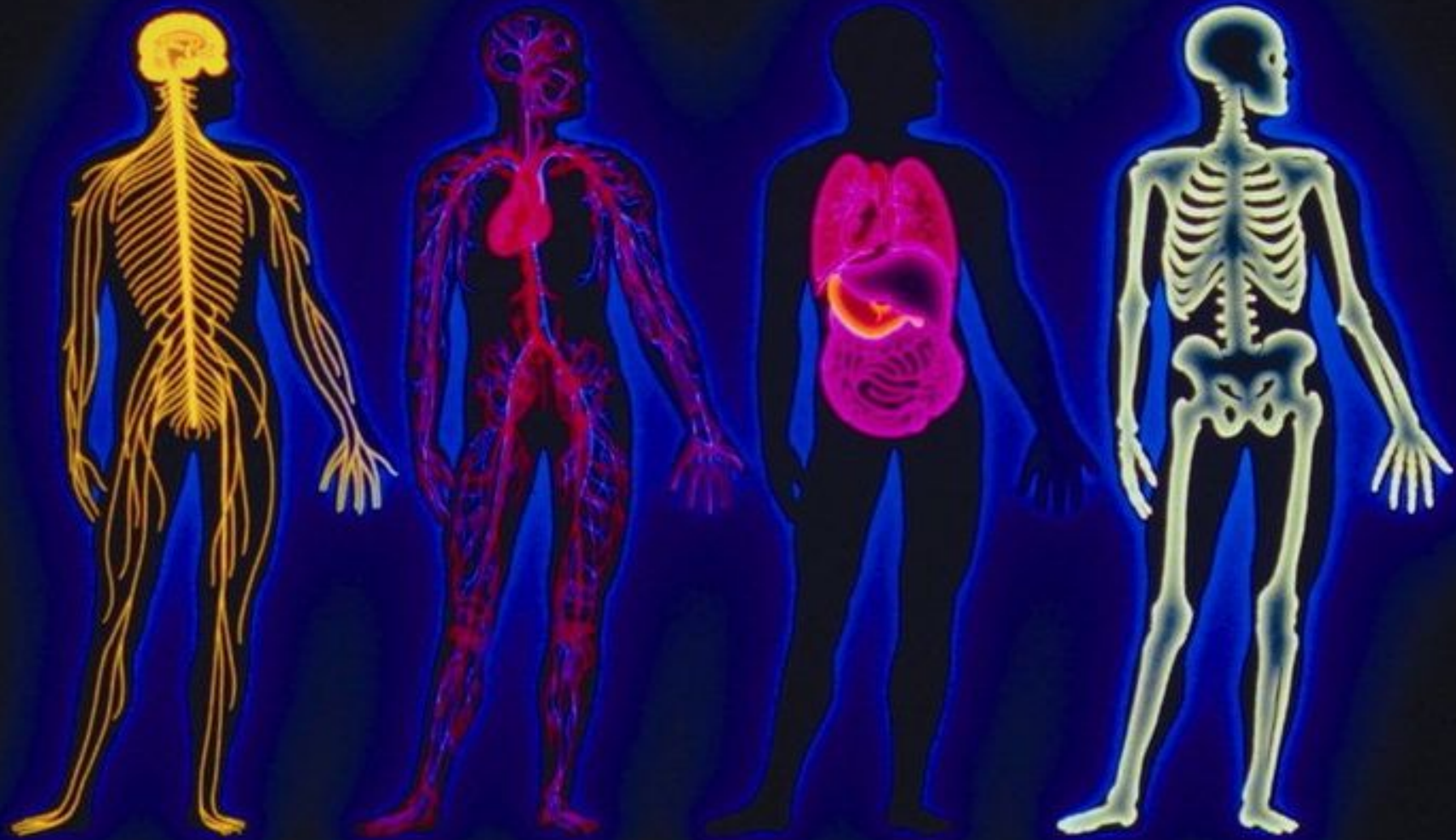
Разделы частной фармакологии

(5 разделов с конкретными лекарственными средствами –
1 раздел в первом семестре, и по 2 раздела в двух других)

- Периферическая нервная система.**
- Центральная нервная система.**
- Исполнительные органы и системы:**
 - Сердечно-сосудистая система
 - Система дыхания, и др.
- Обмен веществ:**
 - Гормоны,
 - Витамины, и др.
- Химиотерапия:**
 - Антимикробные средства
 - Антибластомные средства и др.



Разделы частной фармакологии



Фармакологическая характеристика

(что нужно знать о лекарственном средстве на экзамене)

А. Общая характеристика (для 219 лекарственных средств):

1. Название:

- МНН (INN, generic name) - *Ацетилсалициловая кислота*

- Торговые названия и синонимы (brand name) - *Аспирин*

2. Место в фармакологической (АТС) классификации:

- Разряд (А, anatomy) - *средство, действующие на центральную нервную систему*

- Класс (Т, therapy) - *анальгезирующее (обезболивающее) средство*

- Группа (С, chemistry) - *производное салицилатов*

Б. Фармакологические свойства (для 54 лекарственных средств из 219):

1. Фармакодинамика (механизм главного и побочных действий).

2. Фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение).

3. Показания к применению (названия заболеваний, состояний, или цели применения), формы выпуска и дозы – *таблетки по 0,325 и 0,5 грамма.*

4. Побочные эффекты и противопоказания.

5. Взаимодействие с другими ЛС и пищей.

Источники информации

1. Лекции
2. Учебник
3. Интернет: rlsnet.ru
4. Справочники:
«Справочник М.Д.Машковского»,
«РЛС»,
«Видаль».

Нервная система человека



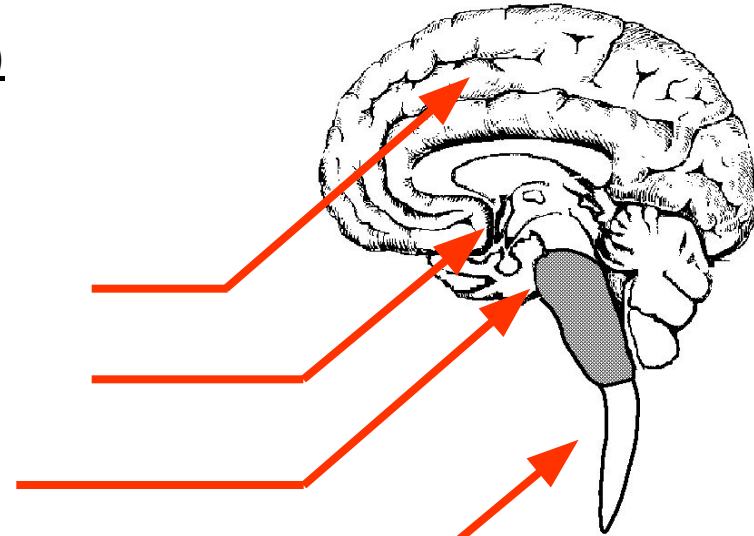
НЕРВНАЯ СИСТЕМА – система быстрой регуляции (генерация, переключение, и проведение нервных импульсов).

А. Центральная нервная система (ЦНС)

1. Головной мозг:

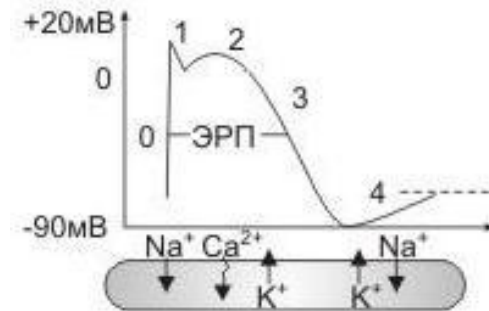
- а. Кора головного мозга
- б. Подкорковые центры
- в. Продолговатый мозг

2. Спинной мозг



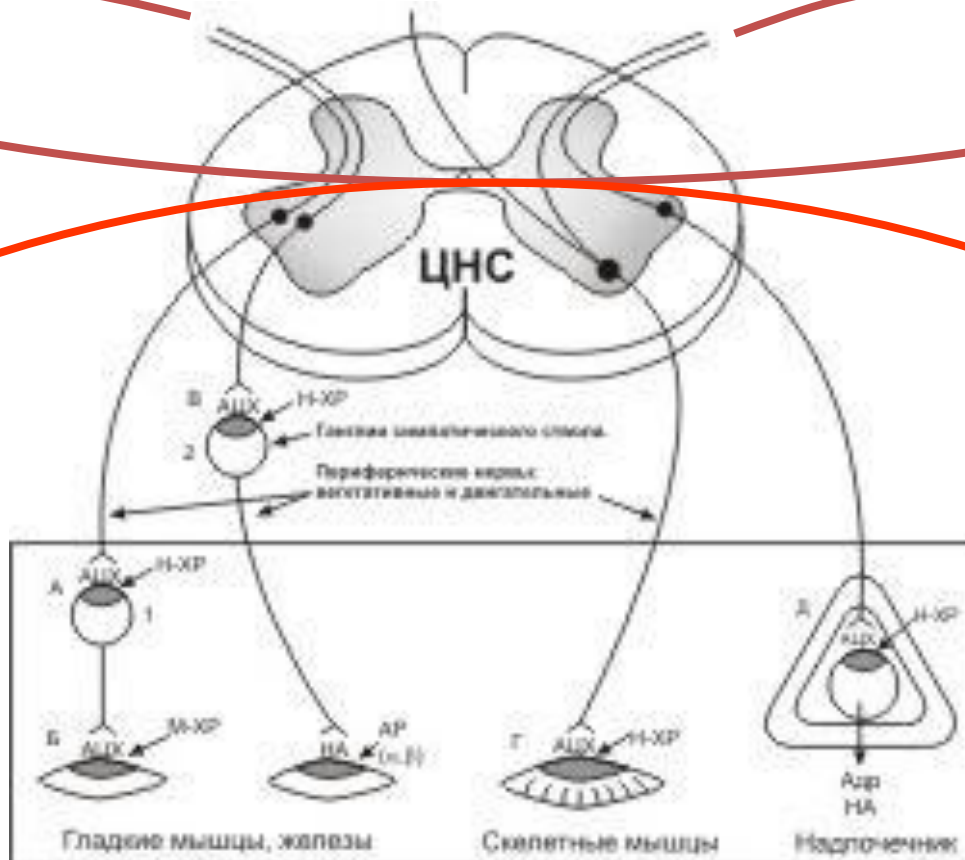
Б. Периферическая нервная система

- 1. Афферентная
- 2. Эфферентная



Периферическая нервная система

Афферентная (чувствительная) часть



Эфферентная (исполнительная) часть

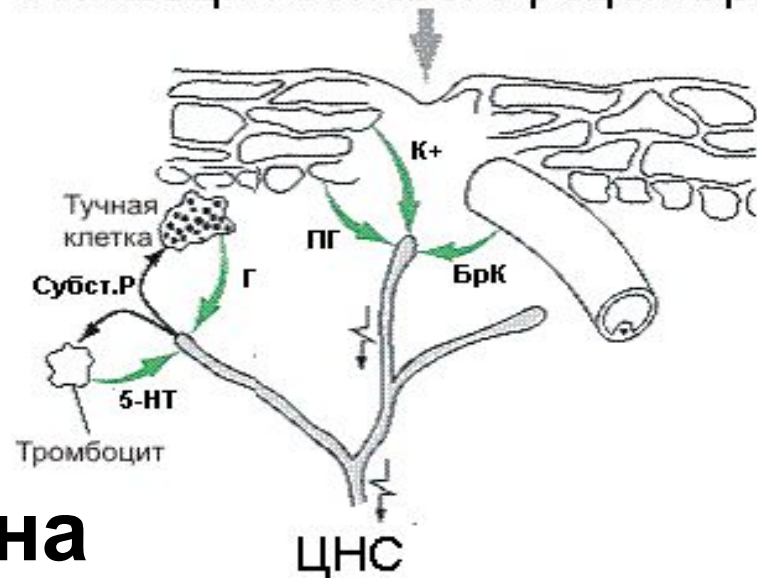
Афферентная иннервация

1. Чувствительные нервные окончания

(рецепторы чувствительных нервных волокон):

- **Болевые** (механо-, хемо-, термо-);
- Тактильные (осязание);
- Вестибулярные (положение тела);
- Слуховые;
- Зрительные;
- Обонятельные;
- Вкусовые (горько, сладко, кисло);
- Температурные.

Активация болевого рецептора



2. Чувствительные волокна

A_β – миелинизированные (35-100 м/с) - от механо- и терморепрепторов к мотонейронам передних рогов спинного мозга и в ЦНС (чувство острой локализованной боли).

C – немиелинизированные (0,2-2 м/с) – от хеморецепторов к вегетативным нейронам боковых рогов (симпатический отдел ВНС) и в ЦНС (хроническая нелокализованная боль).

Эфферентная иннервация

1. Соматическая часть (1 «мотонейрон»: скелетные мышцы);

2. Вегетативная часть (2 нейрона: гладкие мышцы, железы)

- **Симпатическая** (обычно – стимулирующая функция);

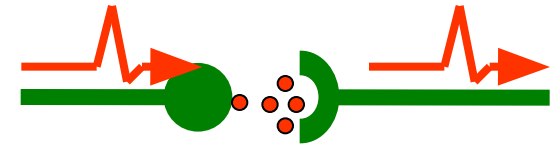
- **Парасимпатическая** (обычно – угнетающая функция).



Строение эфферентной иннервации

1. Эфферентные волокна (аксоны) С-типа

- Двухнейронное строение;
- Синапсы (химические контакты в разрывах);
- Медиаторы (передатчики).



2. Рецепторы (участки связывания медиатора)

Адренорецепторы

(медиатор норэпинефрин, место синтеза: 2-й нейрон симпатического нерва)

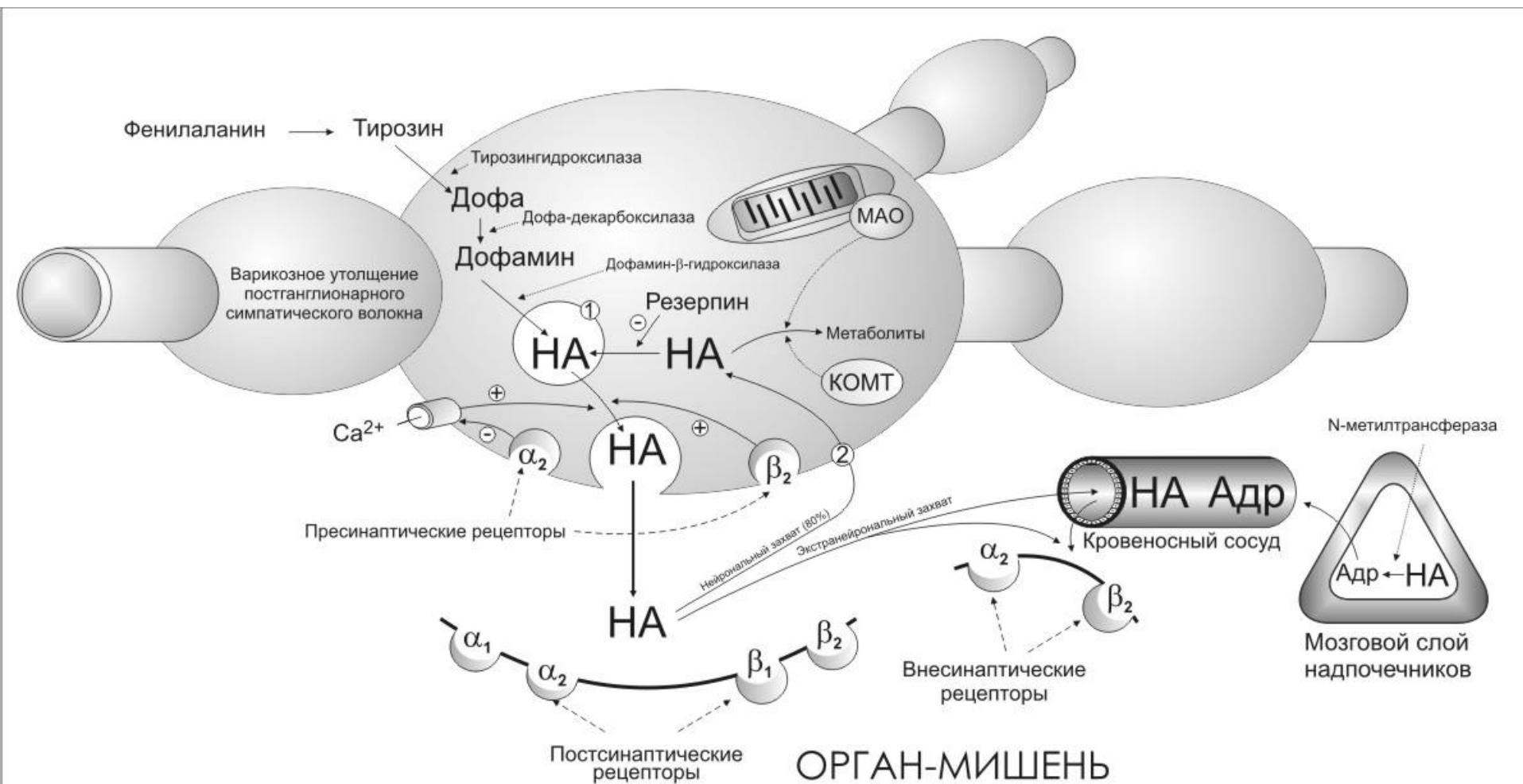
- $\alpha_{1A,B,C}$ -адренорецепторы;
- $\alpha_{2A,B,C}$ -адренорецепторы;
- $\beta_{1,2,3}$ -адренорецепторы.

Холинорецепторы

(медиатор ацетилхолин, место синтеза - все остальные эффекторные нейроны)

- $M_{1,2,3,4}$ - холинорецепторы;
- Н-холинорецепторы мышечного и нейронального типа.

Адренергический синапс



Эффекты стимуляции адренорецепторов

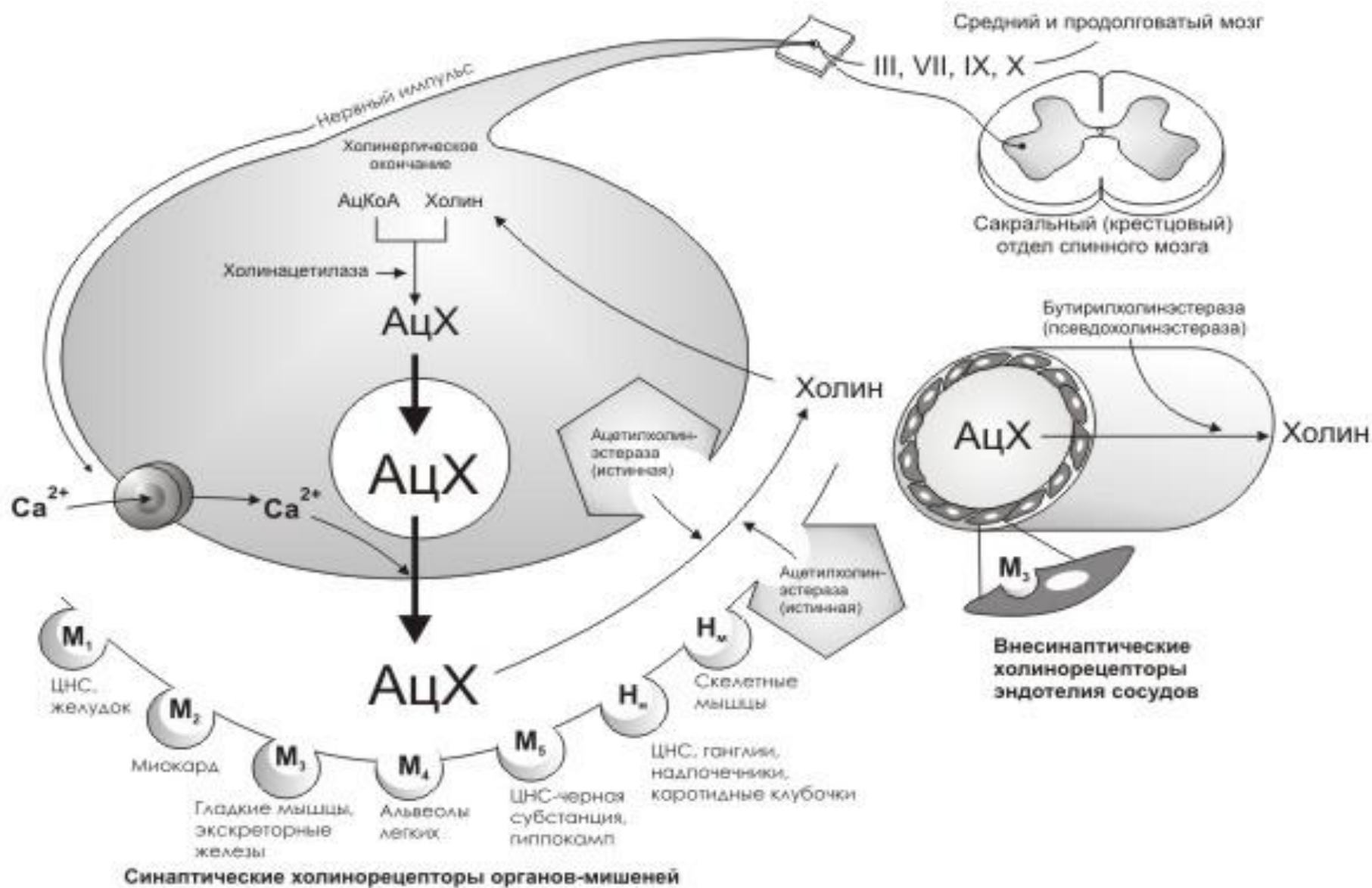
Подтипы адренорецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией адренорецепторов
α_1	Сокращение гладких мышц сосудов (сужение кровеносных сосудов)
	Сокращение радиальной мышцы радужки (расширение зрачков)
α_2 несинаптические	Сокращение гладких мышц сосудов (сужение кровеносных сосудов)
α_2 пресинаптические	Снижение выделения НА окончаниями адренергических волокон
β_1	Увеличение: силы сердечных сокращений; частоты сердечных сокращений; атриовентрикулярной проводимости
	Секреция ренина юстагломерулярными клетками почек
β_2 несинаптические	Расслабление гладких мышц сосудов, бронхов, матки: расширение кровеносных сосудов; расширение бронхов; снижение тонуса и сократительной активности миометрия
	Активация гликогенолиза в печени

Расширение зрачков (мидриаз) - сокращение радиальной мышцы радужки глаза;

2. Увеличение частоты и силы сердечных сокращений - увеличение объёма сердечного выброса;

3. Повышение артериального давления (АД) - сужение сосудов.

Холинергический синапс



Эффекты стимуляции ХР

Тип холино-рецептора	Локализация рецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией холинорецепторов
М-холинорецепторы		
М1	ЦНС Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка
М2	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений; угнетение атриовентрикулярной проводимости; снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
М3 (иннервируемые)	Круговая мышца радужной оболочки; Цилиарная (ресничная) мышца глаза;	Сокращение, сужение зрачков; сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
	Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки; Экзокринные железы (бронхиальные железы, железы желудка, кишечника, слюнные, слёзные, носоглоточные и потовые железы)	Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря; Повышение секреции
М3 (неиннервируемые)	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
Н-холинорецепторы		
Нм	Скелетные мышцы	Сокращение
Нн	Вегетативные ганглии; энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников; каротидные клубочки	Возбуждение ганглионарных нейронов; секреция адреналина и норадреналина рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров

Эффекты стимуляции холинорецепторов

1. Сужение зрачков (миоз) - сокращение круговой мышцы радужки глаза;
2. Спазм аккомодации (зрение устанавливается на ближнюю точку видения) - сокращение цилиарной (ресничной) мышцы глаза;
3. Уменьшение частоты сокращений сердца;
4. Повышение тонуса бронхов;
5. Повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевого пузыря, миометрия;
6. Увеличение секреции слезных, бронхиальных и пищеварительных желёз (слюнных желёз, желёз ЖКТ).

Фармакологическое воздействие на синапс

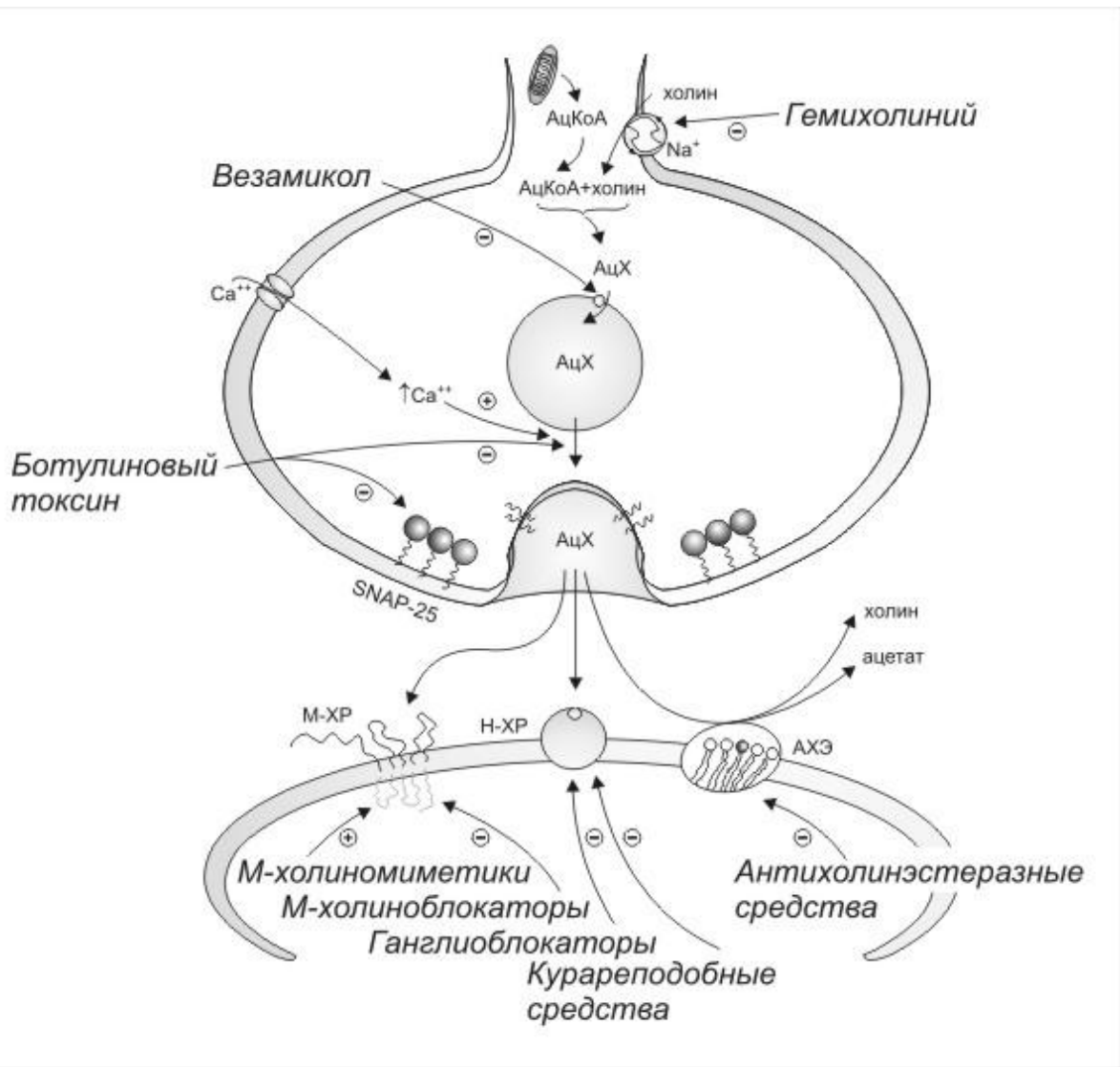
1. Влияние на медиатор (непрямое действие):

- Синтез
- Депонирование
- Выброс
- Обратный захват
- Метаболизм

2. Влияние на рецептор (прямое действие):

1. Синергизм с медиатором (стимуляция рецептора)
2. Антагонизм с медиатором (блокада, угнетение)
 - Конкурентный;
 - Неконкурентный.

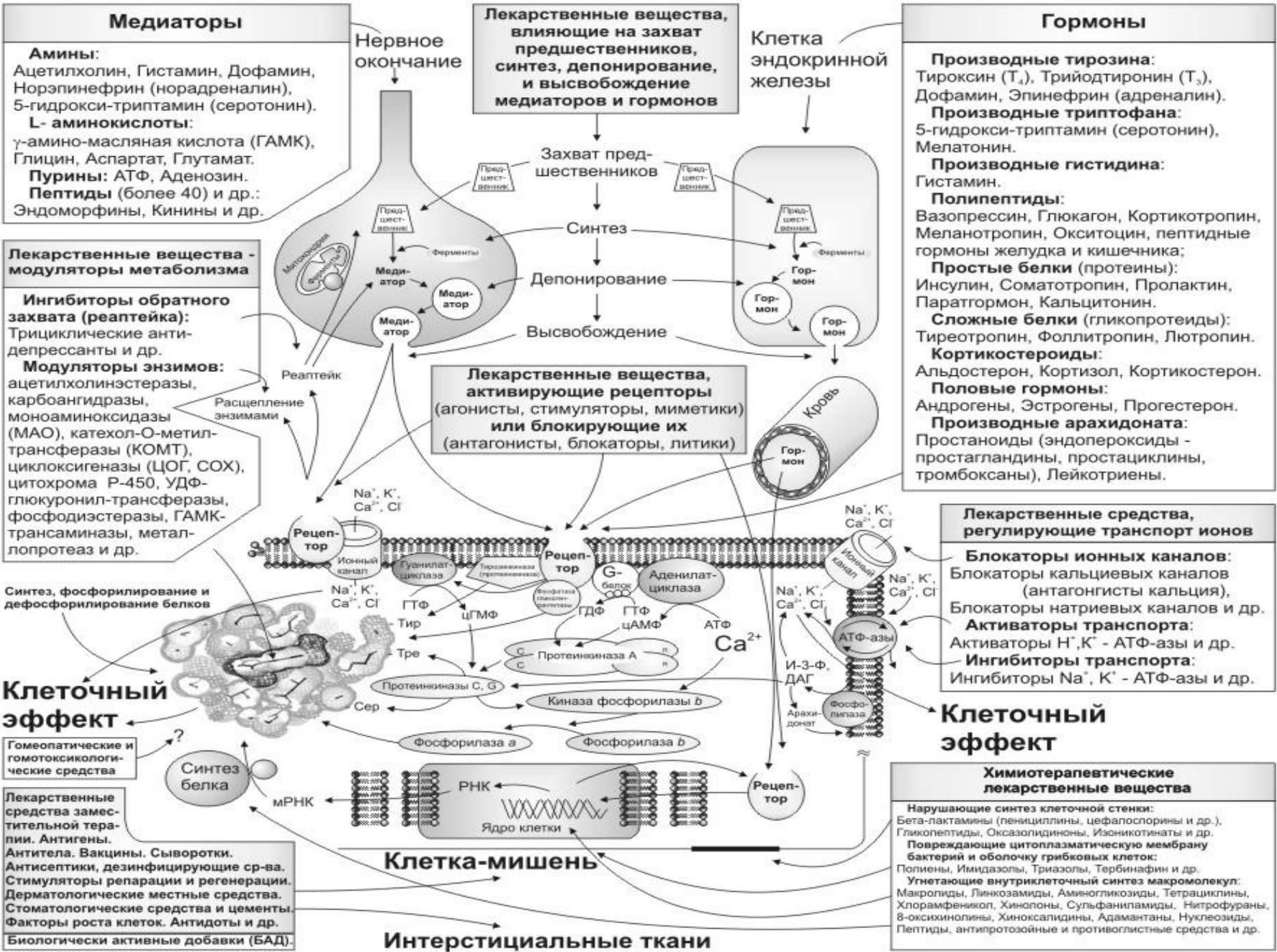
Холинергические средства



Стимуляторы рецепторов – «миметики».

Блокаторы рецепторов – «лититики»

«Литики – всегда сильнее миметиков»



Медиаторы

Амины:
Ацетилхолин, Гистамин, Дофамин, Норэпинефрин (норадреналин), 5-гидрокси-триптамин (серотонин).

L-аминокислоты:
γ-амино-масляная кислота (ГАМК), Глицин, Аспарат, Глутамат.

Пурины: АТФ, Аденозин.

Пептиды (более 40) и др.:
Эндоморфины, Кинины и др.

Лекарственные вещества - модуляторы метаболизма

Ингибиторы обратного захвата (реаптейка):
Трициклические антидепрессанты и др.

Модуляторы энзимов:
ацетилхолинэстеразы, карбоангидразы, моноаминоксидазы (MAO), катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), циклооксигеназы (ЦОГ, СОХ), цитохрома Р-450, УДФ-глюкуронил-трансферазы, фосфодиэстеразы, ГАМК-трансминазы, металлопротеаз и др.



Гормоны

Производные тирозина:
Тироксин (Т₄), Трийодтиронин (Т₃), Дофамин, Эпинефрин (адреналин).

Производные триптофана:
5-гидрокси-триптамин (серотонин), Мелатонин.

Производные гистидина:
Гистамин.

Полипептиды:
Вазопрессин, Глюкагон, Кортикотропин, Меланотропин, Окситоцин, пептидные гормоны желудка и кишечника;

Простые белки (протеины):
Инсулин, Соматотропин, Пролактин, Паратгормон, Кальцитонин.

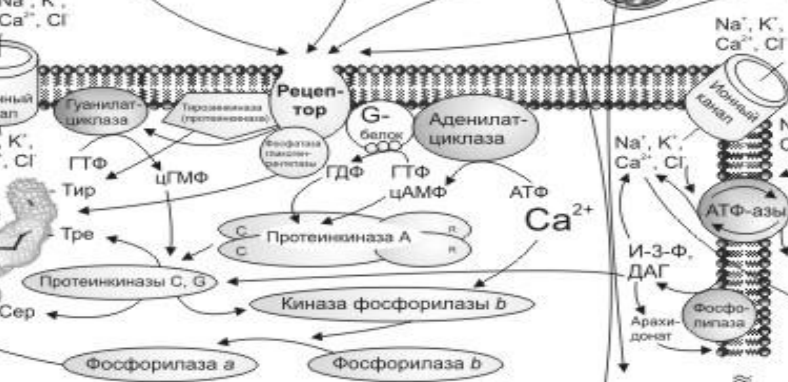
Сложные белки (гликопротеиды):
Тиреотропин, Фоллитропин, Лютропин.

Кортикостероиды:
Альдостерон, Кортизол, Кортикостерон.

Половые гормоны:
Андрогены, Эстрогены, Прогестерон.

Производные арахидоната:
Простаноиды (эндопероксиды - простагландины, простаглицлины, тромбоксаны), Лейкотриены.

Лекарственные вещества, активирующие рецепторы (агонисты, стимуляторы, миметики) или блокирующие их (антагонисты, блокаторы, литики)



Лекарственные средства, регулирующие транспорт ионов

Блокаторы ионных каналов:
Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция), Блокаторы натриевых каналов и др.

Активаторы транспорта:
Активаторы H⁺, K⁺ - АТФ-азы и др.

Ингибиторы транспорта:
Ингибиторы Na⁺, K⁺ - АТФ-азы и др.

Клеточный эффект

Синтез, фосфорилирование и дефосфорилирование белков

Синтез белка

мРНК

РНК

Ядро клетки

Гомеопатические и гомотоксикологические средства

Лекарственные средства заместительной терапии. Антигены.
Антитела. Вакцины. Сыворотки. Антибиотики, дезинфицирующие ср-ва. Стимуляторы репарации и регенерации. Дерматологические местные средства. Стоматологические средства и цементы. Факторы роста клеток. Антитоды и др.

Биологически активные добавки (БАД).

Клеточный эффект

Химиотерапевтические лекарственные вещества

Нарушающие синтез клеточной стенки:
Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.), Гликопептиды, Оксазолидиноны, Изоникотинаты и др.

Повреждающие цитоплазматическую мембрану бактерий и оболочку грибовых клеток:
Полиены, Имидазолы, Триазолы, Тербинафин и др.

Угнетающие внутриклеточный синтез макромолекул:
Макролиды, Линкозамиды, Аминогликозиды, Тетрациклины, Хлорамфеникол, Хинолоны, Сульфаниламиды, Нитрофураны, 8-оксидинолины, Хинокаридины, Адамантаны, Нуклеозиды, Пептиды, антипротозойные и противопarasитные средства и др.

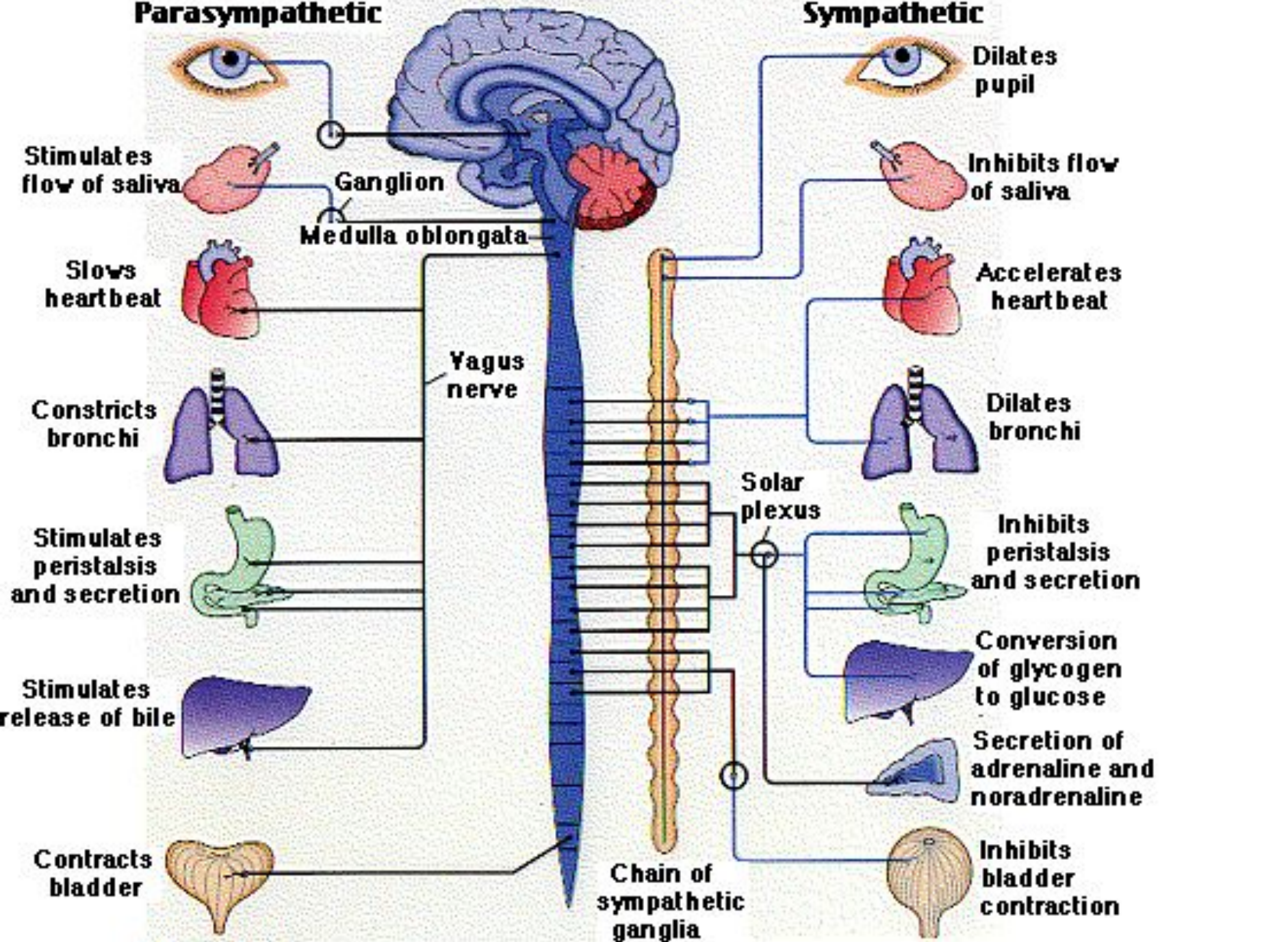
Клетка-мишень

Интерстициальные ткани

Клеточный эффект

Parasympathetic

Sympathetic



Классификация синапсов

По морфологическому принципу :

- нейро-мышечные;
- нейро-секреторные;
- нейро-нейрональные:
 - a. аксо-соматические (с телом другого нейрона),
 - b. аксо-аксональные (с аксоном...),
 - c. аксо-дендритические (с дендритом...).

По способу передачи возбуждения

- ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ;
- ХИМИЧЕСКИЕ

Медиаторы синаптической передачи:

- моноамины (адреналин, норадреналин, ацетилхолин и др.);
- аминокислоты (ГАМК, глутамат, глицин, таурин);
- пептиды (эндорфин, нейротензин, бомбезин, энкефалин и др.);
- прочие медиаторы (NO, АТФ)

Особенности ультраструктуры химического синапса:

- широкая (20–50 нм) синаптическая щель;
 - наличие в синаптической бляшке синаптических пузырьков (*везикул*), заполненных химическим веществом, при помощи которого передается возбуждение;
 - в постсинаптической мембране имеются многочисленные хемочувствительные каналы (в возбуждающем синапсе – для Na^+ , в тормозном – для Cl^- и K^+), и отсутствуют потенциалчувствительные каналы

По физиологическому эффекту синапсы подразделяют на:

- возбуждающие (деполяризуют постсинаптическую мембрану и вызывают возбуждение постсинаптической клетки);
- тормозные (гиперполяризуют постсинаптическую мембрану и вызывают торможение постсинаптической клетки).

Этапы и механизмы передачи возбуждения в возбуждающем химическом синапсе

- Передача возбуждения в химическом синапсе – несколько этапов.**

Синтез медиатора

Медиатором (посредником) называют химическое вещество, которое обеспечивает одностороннюю передачу возбуждения в химическом синапсе.

Некоторые медиаторы (например, АХ) синтезируются в цитоплазме синаптического окончания, и там же депонируются в СП.

Ферменты синтеза медиатора, образуются в теле нейрона и доставляются в синаптическое окончание путем медленного (1–3 мм/сут) аксонного транспорта.

Другие медиаторы (пептиды и др.) синтезируются и упаковываются в везикулы в теле нейрона, готовые синаптические пузырьки доставляются в синаптическую бляшку за счет быстрого (400 мм/сут) аксонного транспорта. Синтез медиатора и образование синаптических пузырьков

ACh

- синтезируется цитоплазмой нервных окончаний, где локализована холин ацетилтрансфераза.
- Затем он накапливается и хранится в СП.
- **Транспортером** везикулярного *ACh* является специфически ингибируемый **везикулом** *ACh*-протонный antiporter, который обменивает цитоплазматический *ACh* на **внутривезикулярные протоны**

Стадией, лимитирующей синтез АХ

является поступление холина в нервное окончание, поэтому скорость синтеза медиатора усиливается по мере его гидролиза.

Большинство синтезированных молекул АХ упаковывается в везикулы

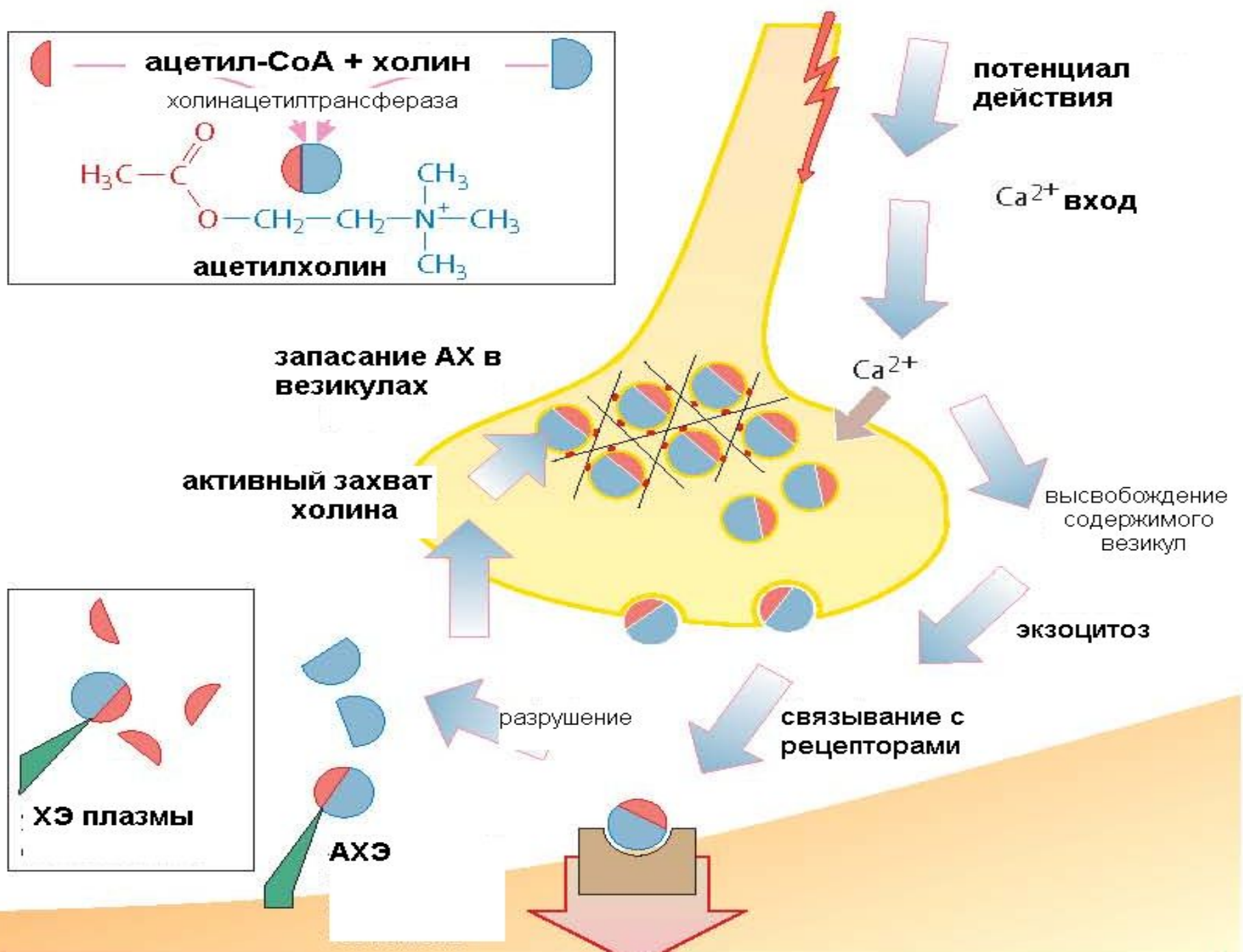
Недепонированный АХ гидролизуется на ХЭ, находящейся внутри нервного окончания.

Синтез и высвобождение ацетилхолина

АХ синтезируется в нервных окончаниях из спирта холина, который захватывается окончаниями специальными транспортными системами: с низким и высоким сродством к ацетилхолину. Высокоаффинная тр. система (сходная с натрий-зависимыми транспортерами ГЛЮ) ингибируется гемихолинием. Концентрация холина в крови и интерстициальной жидкости составляет 10^{-6} М, но непосредственно вблизи пресинаптического окончания его концентрация возрастает до 1 мМ вследствие гидролиза выделившегося ацетилхолина на холинэстеразе. Свободный холин внутри терминали ацетируется цитозольным ферментом холинацетилтрансферазой (ХАТ), донором ацильных групп выступает ацетил-СоА. АХ поступает в син. пузырьки за счет электро-химического градиента для протонов.

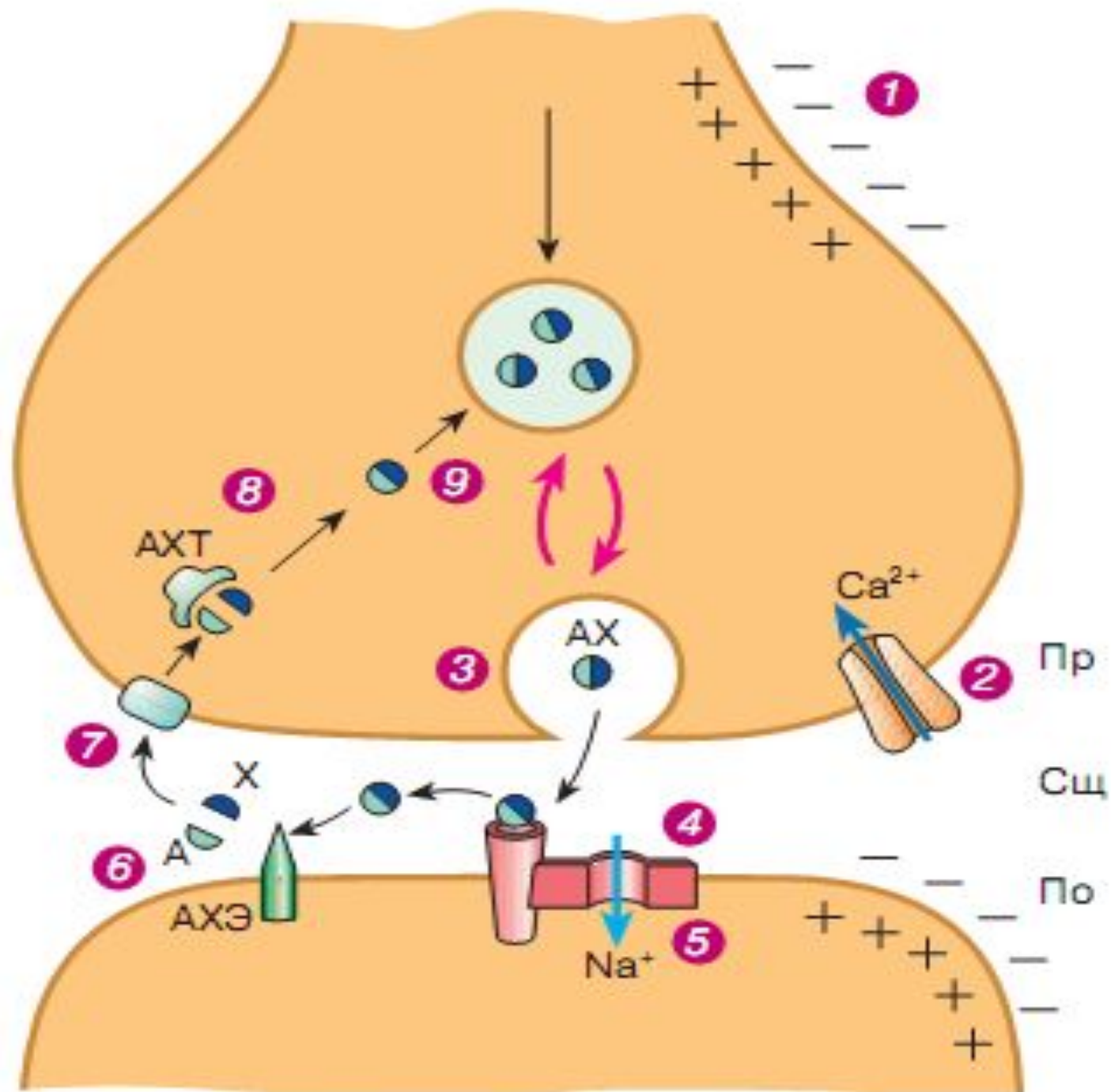
Транспортером везикулярного АСh является специфически ингибируемый везамиколом АСh-протон antiporter, который обменивает цитоплазматический АСh на внутривезикулярные протоны.

ацетилхолин - синтез, деградация



СП

- Нейромедиатор хранится в СП, окруженных мембраной толщиной 4-5 нм.
- диаметр СП колеблется от 40 до 200 нм.
- В аксоплазме пузырьки распределены неравномерно и сосредоточены у выступающих в аксоплазму утолщений пресинаптической мембраны - активной зоны, в них происходит слияние пузырьков с пресинаптической



Секреция медиатора

- Содержимое СП может выбрасываться в СЩ путем **экзоцитоза**.
- При опорожнении одного СП в синаптическую щель выбрасывается порция (*квант*) медиатора, которая включает около 10000 молекул.
- Для активации экзоцитоза необходимы ионы Ca^{++} .
- деполяризация пресинаптической мембраны приводит к открытию потенциал-чувствительных Ca^{++} -каналов. Ионы Ca^{++} поступают в цитоплазму синаптического окончания и активируют опорожнение СП в СЩ.

Экзоцитоз обеспечивается тремя

последовательными реакциями:

1. образованием контакта между мембраной пузырька и пресинаптической мембраной;
2. сцеплением, во время которого белки, участвующие в экзоцитозе, выстраиваются в определенном порядке и активируются;
3. слиянием двух мембран, и образованием трансмембранной гидрофильной поры.

В процессе экзоцитоза задействованы белки мембраны синаптического пузырька: синаптобrevин (VAMP), синаптотагмин (p65), поверхностный белок rab3, регулирующий стыковку и сцепление и обладающий свойствами ГТФ-азы, синаптофизин, образующий трансмембранную пору.

Также участвуют в экзоцитозе и белки пресинаптической мембраны. Это синтаксины (HPS-1) 1 A и 1B, способные взаимодействовать с синаптотагмином пузырьков, белок GAP-3 (нейромодулин) – регулятор секреции и SNAP-25, определяющий специфичность перемещений пузырька.

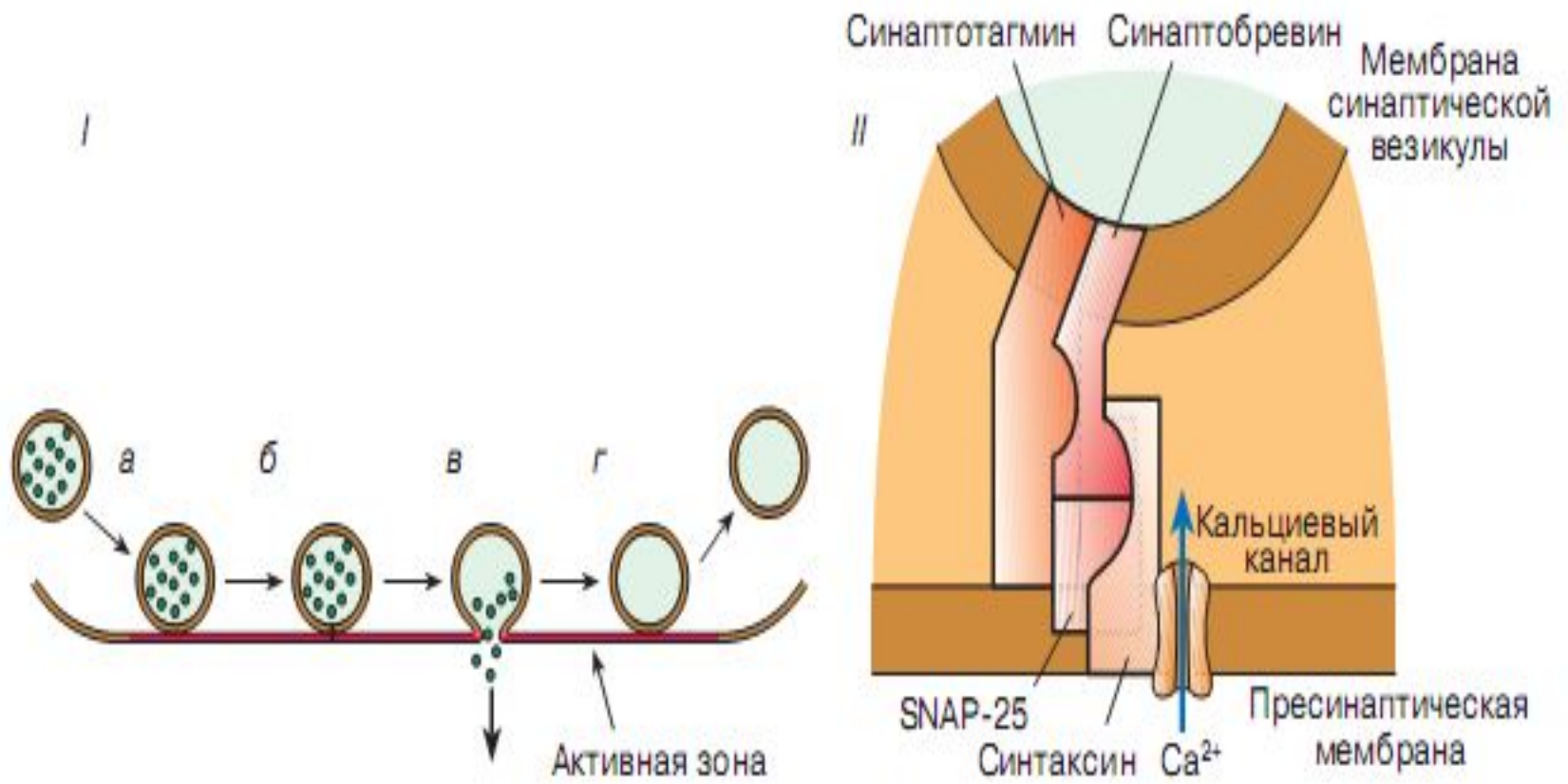
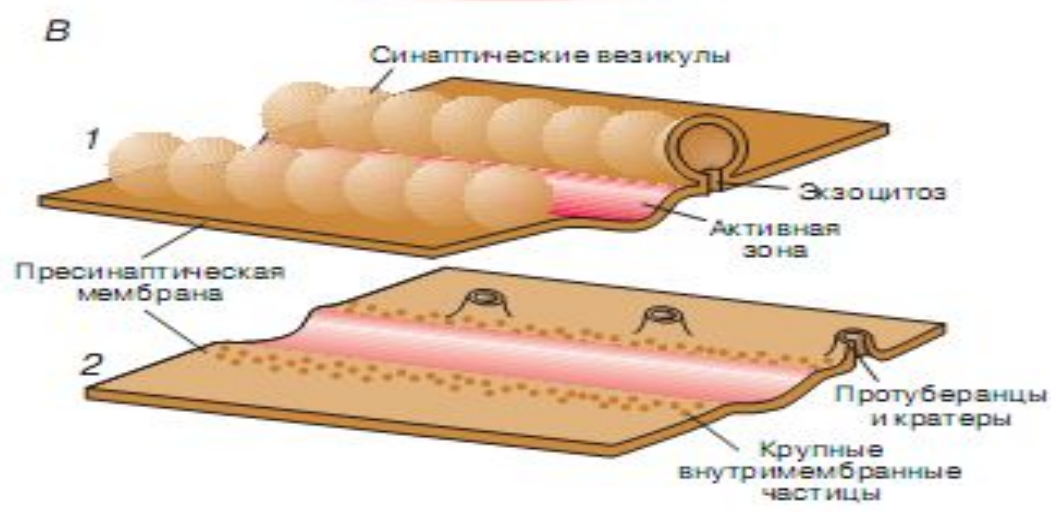
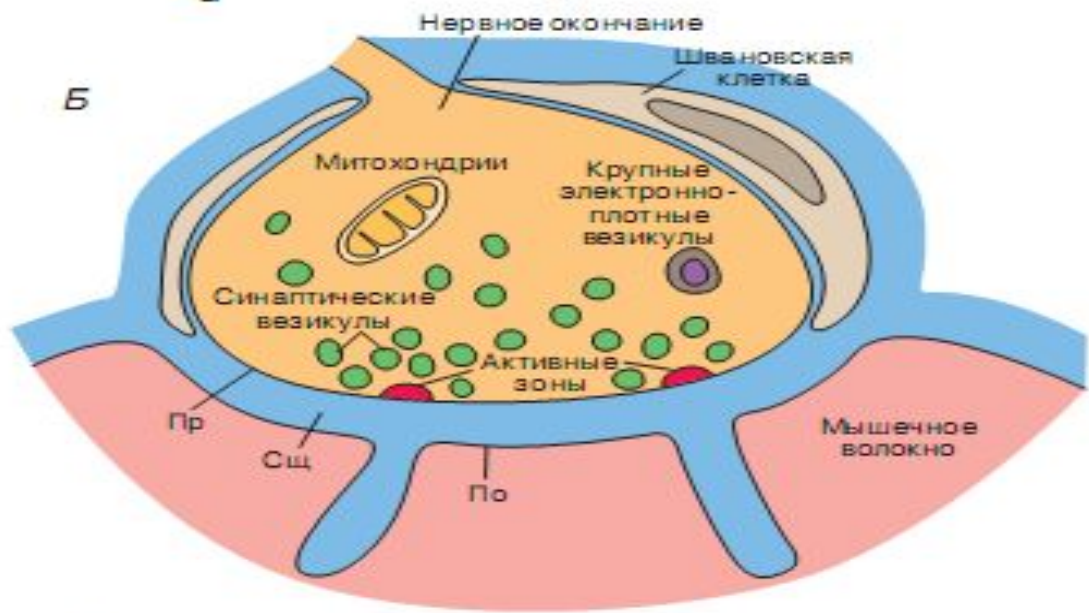
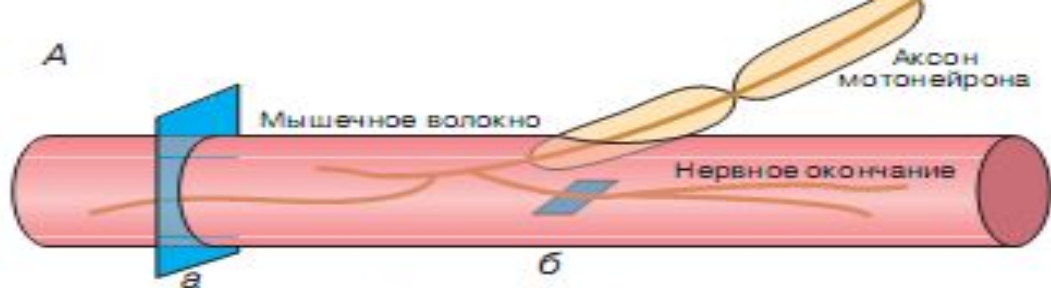


Рис. 5. Основные этапы и молекулярные механизмы освобождения медиатора посредством синаптической везикулы: I – мобилизация (а), докирование (б), экзоцитоз (в) и рециклирование синаптической везикулы (г); II – основные синаптические белки и гипотетическая схема их взаимодействия при освобождении медиатора



- После высвобождения АХ диффундирует в СЦ и взаимодействует с ХР.
- Часть АХ разрушается в СЦ на ХЭ.
- Время взаимодействия АХ с ХР составляет 2 мс, после чего АХ диссоциирует с рецептора и разрушается ХЭ, не взаимодействуя повторно с ХР. В результате - действие медиатора развивается очень быстро, что очень важно для синапсов,

***Взаимодействие медиатора с
рецепторами
постсинаптической мембраны***

Молекулы медиатора
диффундируют через СЩ и
достигают
постсинаптической
мембраны, где связываются с
ХР.

Фарм контроль холинерг.

медиации

- 1) Активный транспорт холина в нервное окончание (блок. **гемихолинем**).
- 2) Синтез АХ: холин + ацетилКоА = ацетилхолин.
- 3) Транспорт АХ в везикулы (блокируется **везамиколом**).
- 4) Высвобождение медиатора посредством экзоцитоза (блокирует **ботулотоксин, аминогликозиды, пимадин** повышает).
- 5) АХ действует на постсинаптические и пресинаптические рецепторы (блок **холинолитиками**).
- 6) Прекращение действия АХ посредством фермента ХЭ (блокируется **ингибиторами АЦХЭ**).
- 7) Активный транспорт холина в нервное окончание.

фармакологическая регуляция активности холинергического синапса

1. Фармакологические вещества непрямого действия:

- ингибирующие синтез АХ.
- ингибирующие высвобождение АХ.
- усиливающие высвобождение АХ.
- стимуляция и блокада рецепторов.
- ингибирующие гидролиз АХ (АХЭ).

Вещества, ингибирующие синтез

- Поскольку АсСоА и ~~ХАТ~~ в нервных окончаниях присутствуют в достаточных количествах, стадией, лимитирующей синтез медиатора является поступление холина в клетку. Поэтому и действие фармакологических средств должно быть направлено на эту стадию. В настоящее время известны 2 вещества, ингибирующие поступление холина: это *гемихолин* и *триэтилхолин*, которые не используются в клинике, а являются инструментом экспериментальных исследований. Гемихолин и триэтилхолин не эффективны в отношении синапсов ЦНС, поскольку содержат четвертичный атом азота и не проникают через ГЭБ.

Фармакологические средства, ингибирующие высвобождение

АХ.

- Высвобождению ацетилхолина под действием нервного импульса предшествует деполяризация нервного окончания и вход в него ионов Ca^{++} . Поэтому вещества, препятствующие деполяризации, ингибиторы потенциал-зависимых Na -каналов (например, местные анестетики – новокаин) и вещества, ингибирующие вход Ca^{++} в нервное окончание (ионы Mg^{++} и антибиотики группы аминогликозидов (неомицин, стрептомицин)) будут автоматически и препятствовать высвобождению медиатора.
- Действие Mg^{++} и аминогликозидов не избирательно в отношении холинергических синапсов.
- Избирательными ингибиторами высвобождения ацетилхолина являются токсин ботулинуса, столбнячный т. и в. бациллотоксин.

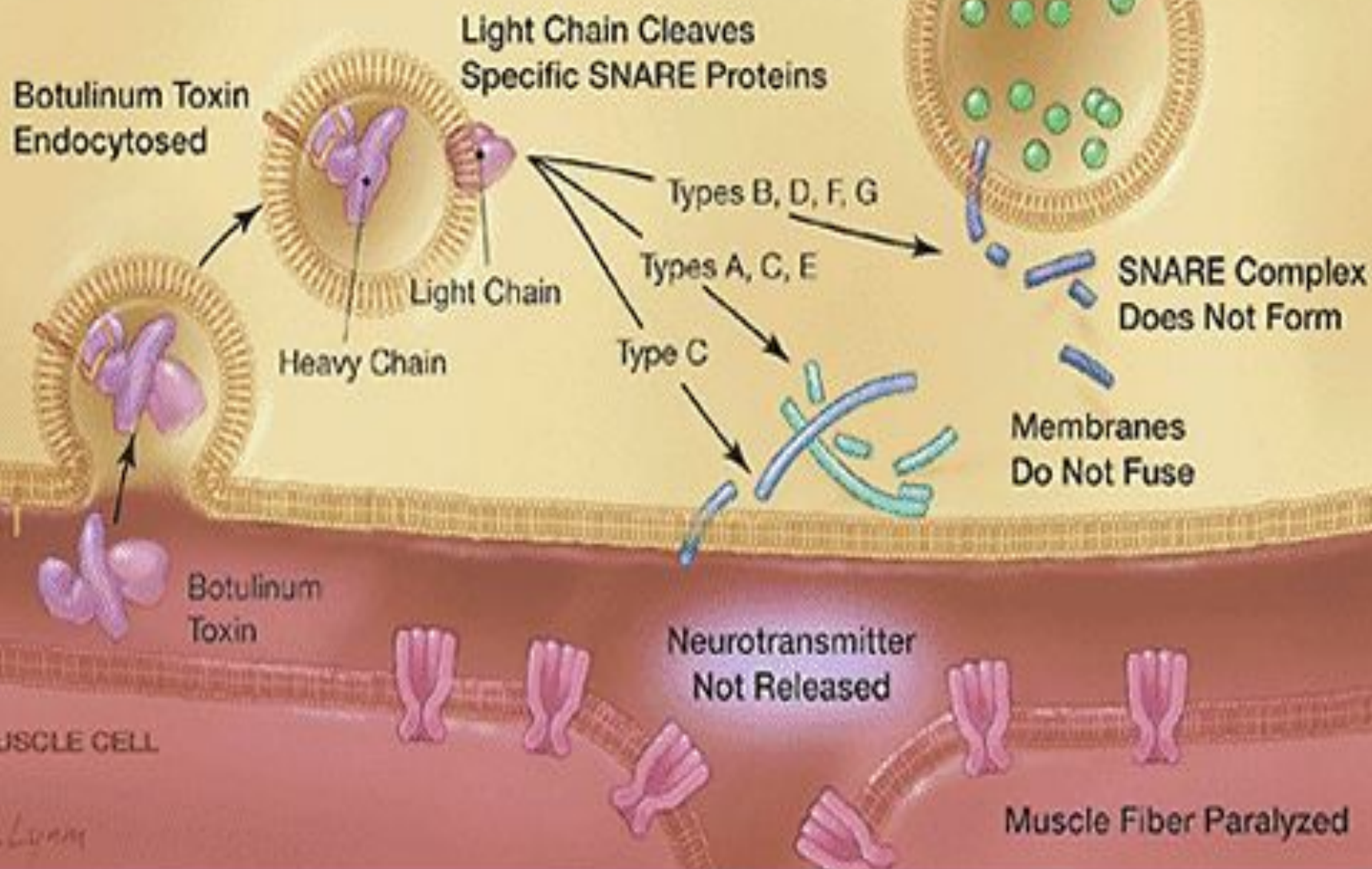
Токсин ботулинуса

- принадлежит к группе мощных бактериальных токсинов, в которую входят столбнячный и дифтерийный токсины.
- Это – белок, продуцируемый анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*, способными размножаться в консервированной пище.
- минимальная летальная доза для мыши составляет 10^{-12} г,
- связывается исключительно с холинергическими нервными окончаниями, и достаточно всего лишь нескольких молекул токсина на одно нервное окончание, чтобы вызвать полный блок синапса.
- Смерть при отравлении этим ядом (ботулизм) обычно наступает от паралича дыхательных мышц (ИВЛ).
- Местные инъекции ботулотоксина А используют при мышечных спазмах и дистониях, спастических парезах, в офтальмологии – косоглазие,

Ботулинический токсин

- представляет собой двух-цепочечную полипептидную молекулу, состоящую из легкой цепи - 50kD и тяжелой цепи - 100kD, соединенных дисульфидной связью.
- Интернализация: после инъекции или орального применения *тяжелая цепочка обеспечивает быстрое и специфическое связывание* ботулинического токсина со специальными рецепторами на холинэргических мембранах.
- Затем токсин путем эндоцитоза проникает в лизосомальные пузырьки в пресинаптических терминалях нерва.
- Дисульфидные связи, соединяющие две молекулярные цепочки, разрываются, N-терминальная половина тяжелой цепочки способствует проникновению легкой молекулярной цепочки через эндосомальную мембрану в цитоплазму.
- Легкая цепочка действует как цинк-зависимая эндопептидаза с протеолитической способностью, приводят к расщеплению белка SNAP-25 и SYB-2

B Exposure to Botulinum Toxin



- Конечным эффектом этой химической денервации является слабость и атрофия поперечно-полосатых мышц, атония гладких мышц и гипогидроз или ангидроз.
- Терапевтические дозы ботулинического токсина типа А начинают действовать через 24–72 часа после инъекции препарата, вызывая необратимую синаптическую блокаду.
- Ремиссия происходит за счет образования новых коллатералей двигательных аксонов.
- препарата начинают оказывать эффект спустя 2-х — 3-х дн. латентный период.
Продолжительность эффекта составляет от 2 недель до 8 месяцев. (например, 9–12 месяцев при лечении гипергидроза).

- **Противопоказания:** Использование ботулинического токсина типа А противопоказано при лечении пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с нарушением нервно-мышечной трансмиссии (такие заболевания, как Myasthenia gravis, синдром Lambert-Eaton).
- **Лекарственные взаимодействия:** Эффект действия ботулинического токсина типа А может быть потенцирован применением антибиотиков-аминогликозидов, спектиномицина и других лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на нервно-мышечную трансмиссию.

- Ботулотоксин - табельное отравляющее вещество армии США. Смертельная доза токсина для человека составляет около 5 нг/кг массы. Вещество проникает в организм через ЖКТ с зараженной водой и пищей, а при применении его в виде аэрозоля и через органы дыхания.
- β-Бунгаротоксин – белок, содержащийся в яде змей семейства кобр. Яды змей, относящихся к семейству Elapidae (тигровая змея, тайпан, морские змеи), содержат нейротоксины, избирательно действующие на механизмы передачи нервного импульса в холинэргических нервно-мышечных синапсах.

Фармакологические средства, усиливающие высвобождение АХ.

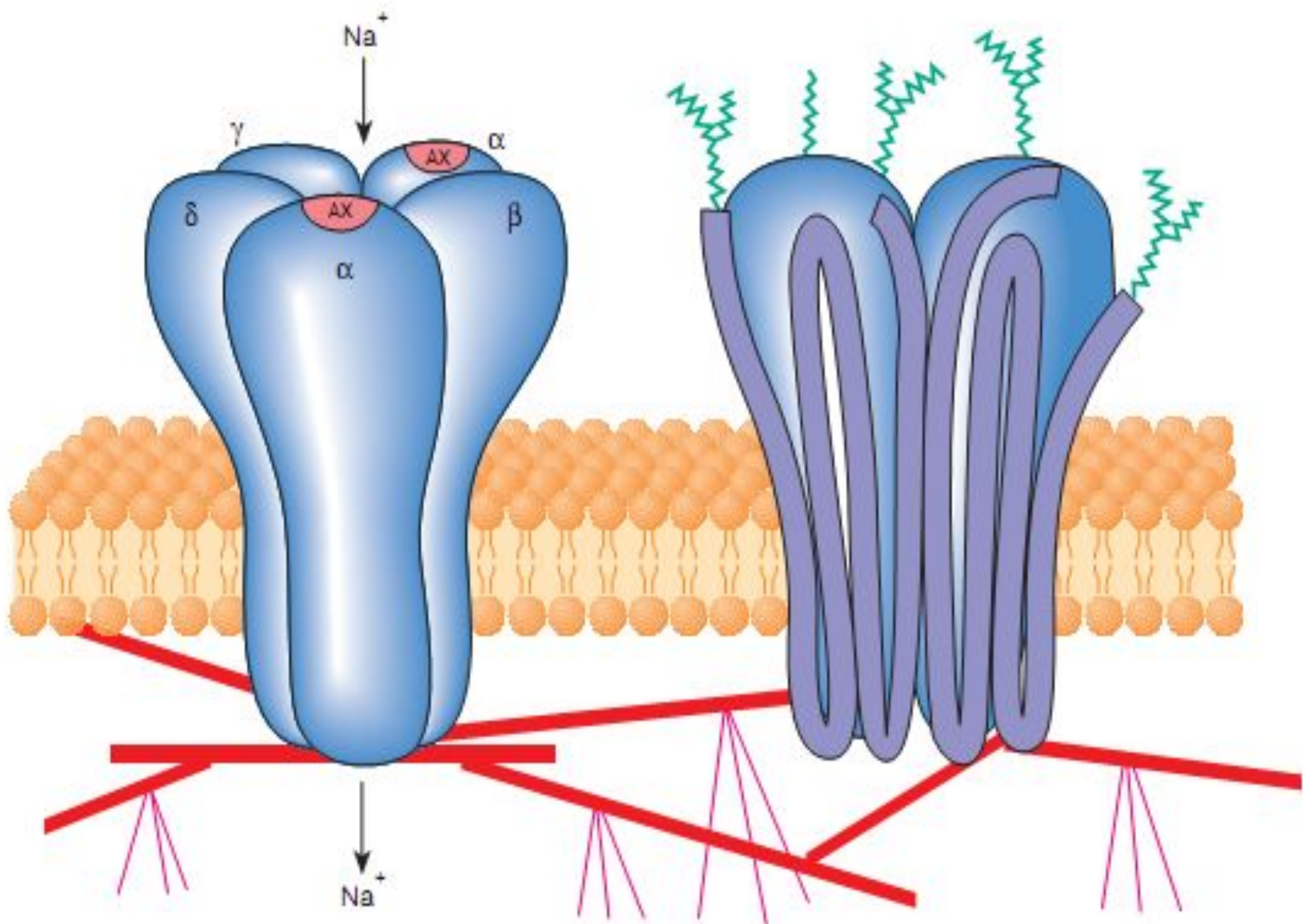
- **Тетраэтиламмоний** – более известен как ганглиоблокатор, увеличивает высвобождение АХ в ответ на электрическую стимуляцию нерва. Вещества группы **аминопиридина** обладают подобным действием, но превосходят тетраэтиламмоний по силе и избирательности действия. Аминопиридины не полностью избирательны по отношению к холинергическим синапсам, они усиливают выделение и других медиаторов. При этом - блокируют потенциал-зависимые K^+ -каналы в мембране нейрона. Блокада K^+ -каналов вызывает пролонгирование ПД.
- Яд паука черная вдова – **альфа-латротоксин** – связывается с трансмембранными белками пресинаптических окончаний – **нейрексинами** – вызывая массивный выброс медиатора

Стимуляция и блокада рецепторов.

- Н-ХР мышц – фенилтриметиламмоний, ганглиев – диметилфенилпиперазин. Тубокурарин – блокирует оба подтипа Н-ХР, но его действие на скелетные мышцы сильнее. Избирательным блокатором нервно-мышечного проведения является декаметоний.
- Яды аспидовых (Elapidae) альфа-нейротоксины взаимодействуют с участком Н-ХР. Альфа-бунгаротоксин действует только на Н-ХР скелетных мышц и те нейрональные Н-ХР в состав которых входят субъединицы α_7 - α_9 ; нейрональный бунгаротоксин блокирует и другие нейрональные Н-ХР. Яды гадюковых (Viperidae) и брюхоногих моллюсков конусов сравнительно избирательны в отношении Р-ХР.
- М-ХР – все типы блокирует атропин. Селективные блокаторы М1 – пирензепин, М2 – трипитрамин и М3 – дарифенацин.

АЦЕТИЛХОЛИН.

- Основная локализация: медиальное ядро перегородки, диагональная связка, базальное гигантоклеточное ядро. Аксоны этих нейронов проецируются на гиппокамп, проходя через кору больших полушарий.
- Холинергические системы участвуют в таких функциях как память, регуляция движения, уровень бодрствования (ретикулярная формация ствола мозга, базальные ганглии).
- В спинном мозге ацетилхолин является нейромедиатором в синапсах, образуемых а-мотонейронами на клетках Реншоу. В вегетативной нервной системе АХ – медиатор во всем парасимпатическом отделе и в преганглионарных нервных окончаниях симпатического отдела.

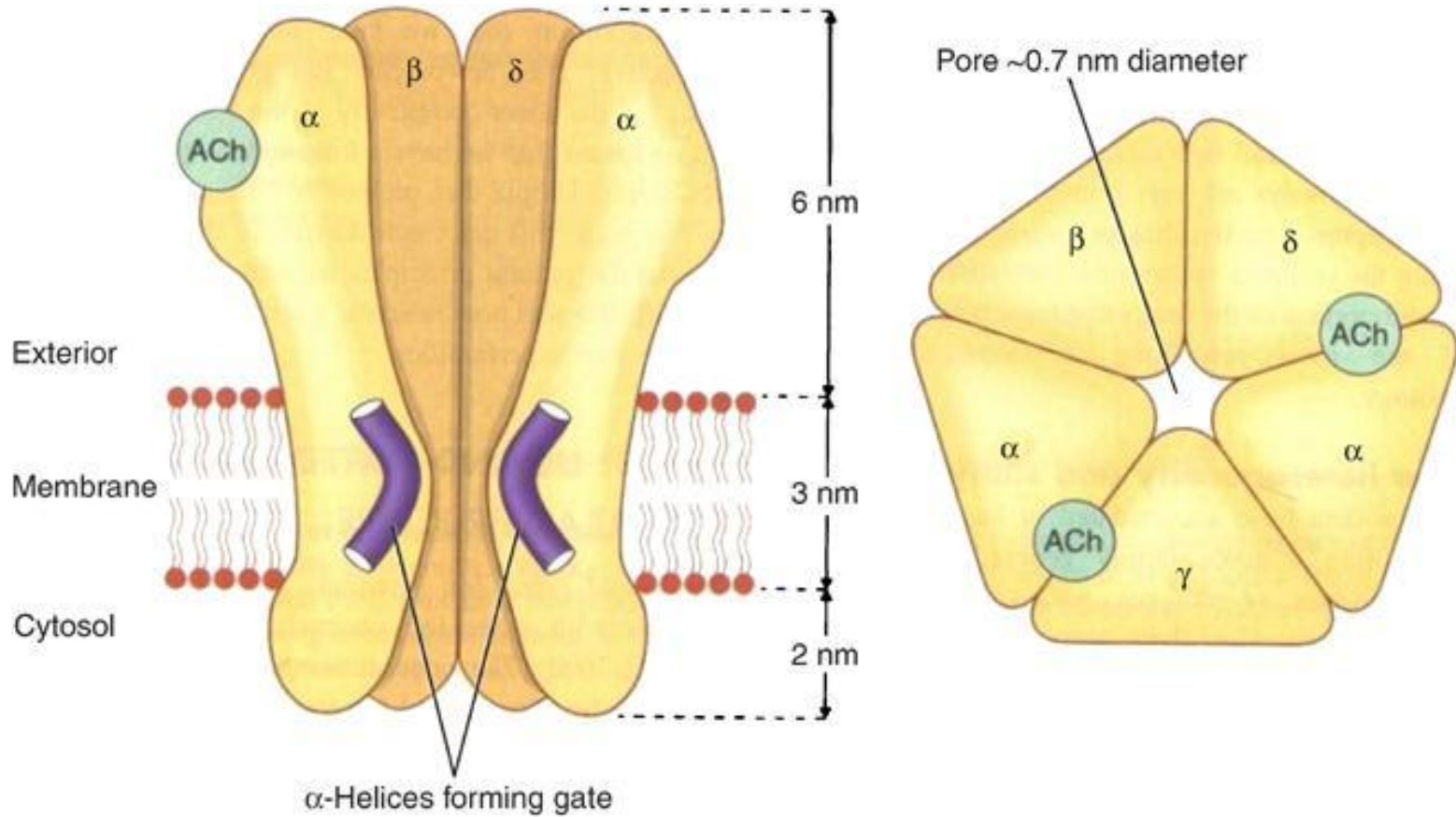


Structure of the motor endplate nicotinic acetylcholine receptor in side-view (left) and plan-view (right). The five protomers form a cluster surrounding a central transmembrane pore, the lining of which is formed by the M2 helical segments of each subunit. These contain a preponderance of negatively charged amino acids, which make the pore cation selective. There are two acetylcholine (ACh)-binding sites in the extracellular portion of the receptor at the interfaces between the

γ -subunit. When ACh binds, a conformational change is transmitted through the receptor proteins that results in the opening of the channel pore. The receptor shown is a foetal receptor. When the motor nerve grows out to innervate the muscle fibre,

it switches off the RNA that specifies the γ -subunit. The figure is reproduced with permission from *Pharmacology* 5th Edition (2003) by Rang, H.P., Dale,

M.M., Ritter, J.M., and Moore, P.K. Churchill Livingstone/Elsevier Science, Edinburgh. The figure is based on original studies by N. Unwin.



Н-ХРМ (α -bungarotoxin чувствительные)

- – представлены все варианты субъединиц: всегда - 2 α 1; β 1; δ ; ϵ (сформированные мышцы); γ (развивающиеся и денервированные мышцы). ϵ – укорачивает время открытия канала и увеличивает проводимость по сравнению с γ . Время полужизни субъединиц от 1 (γ) до 10 (ϵ) дней. Всегда постсинаптически. Агонисты – никотин, фенилтриметиламмоний. Антагонисты – тубокурарин, яды аспидовых – нейротоксины (α -bungarotoxin). Проводимость канала $I_{Na} / I_{K} = 0.2 - 1$. Скользящая мышца

Нейрональные ХР делятся на два семейства:

- гетеромеры (альфа2-6; бета 2-4) – модуляция высвобождения других трансммиттеров, не связыв. альфа-бунгаротоксин; высокая Ca^{++} -проводимость;
- гомомеры – альфа7-9, пре- и пост-синаптические нейроны; развивающиеся мышцы.

Н-ХРН - (α -bungarotoxin чувст.) – ($\alpha 7$)₅ гомомер.

- ЦНС и ПНС, развасавающиеся мышцы. Агонисты - Никотин, Оксотреморин, Эпибатидин, Anatoxin. Антагонисты - α -bungarotoxin, Methylycaconitine, [Erabutoxin](#). $P_{Ca}/P_{Na} = 6-20$. Быстрая десентизация (свойственна всем гомомерам). Регуляция высвобождения медиаторов из пресинаптических окончаний.

Н-ХРГ - (α -bungarotoxin нечувствительные) – гетеромеры α (2-5); β (2-4).

- Высокая чувствительность к никотину. Агонисты - Диметилфенилпиперазин, Эпибатидин, цитизин, никотин, АВТ418. Антагонисты - Триметафана камсилат, к-bungarotoxin. Блокаторы канала – гексаметоний, мекамилламин. $P_{Ca}/P_{Na} = 0.5-6$. Вегетативные ганглии, ЦНС, мозговое в-во надпочечников
Деполяризация и выброс КА из надпочечников.

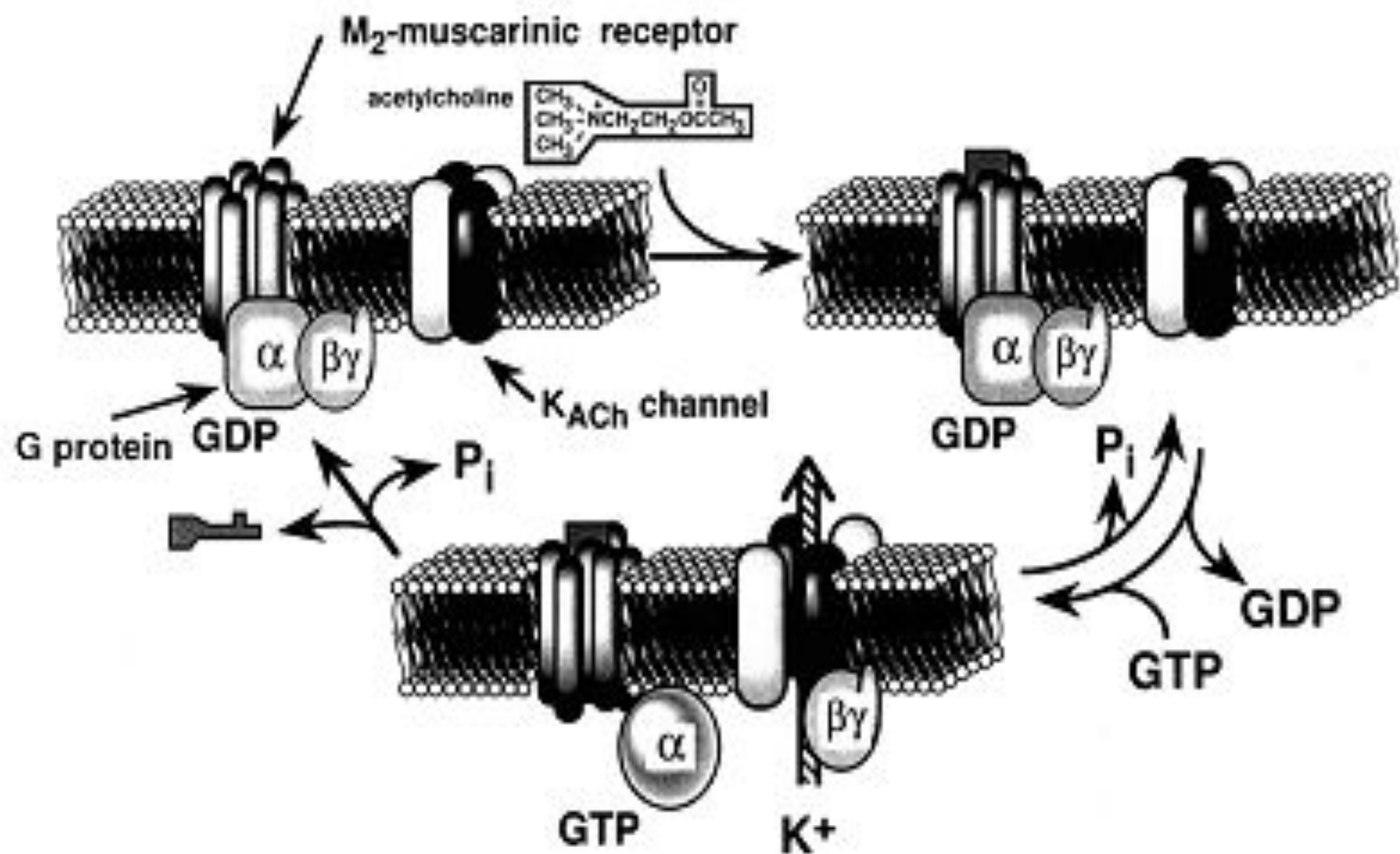


FIG. 2. Schematic representation of the G protein cycle involved in the activation of the muscarinic K⁺ channel in response to acetylcholine.

Фармакологически
гетерогенность М-
холинорецепторов
проявляется на основании их
неодинакового сродства к
антагонисту пирензепину.

M1 (460aa11q12-13)

- ЦНС: кора, гиппокамп, стриатум; вегетативные ганглии; железы – желудка и слюнные; кишечн/нервы
- ↑ когнитивной ф-ции – память, обучение;
↑ взрывной ак-ти;
↓ секреции дофамина и локомоции;
- ↑ деполяризация вегет гангл. (Медл ВПСП);
↑ секреции - PI; $G_{q/11}$; ↑ ФЛ-Д2 и А2 - ↑ АА\$
деполяризация и возбуждение.
- **Agonists** Methacholine оксотреморин
 - **Antagonists** МТ-7 toxin **токсины ядов черной и зеленой мамбы**
Telenzepine Pirenzepine.

M2 (466aa7q35-36)

- широко в ЦНС, СУ, предсердия АВУ, желудочки гладкая муск., вегет. ганглии
- ЦНС – ингибция , тремор, гипотермия, аналгезия,
- сердце: гиперполязация, укорочение ПД, снижение сократимости
- Гл.муск.: ↑ сократимости периф.
- Нервы: нейрональная ингибция через ауто- и гетерорецепторы;

↓ ганглионарного проведения.

cAMP: Inhibition – $G_{i/o}$. активация K^+ channel через комплекс $\beta\gamma$. G_i ингибирование СА-каналов L-типа гиперполяризация и ингибирование.

Antagonist: Triptamine Himbacine Methoctramine AFDX116

M3 (599aa1q 43-44)

- широко в ЦНС (больше чем все другие), гладкие мышцы, эндотелий, железы
- Сердце - ингибирование высвобождения дофамина
- гл.муск.- сокращение
- железы: усиление секреции (преим. слюнные)
- расширение сосудов;

ММД - PI $G_{q/11}$; деполяризация и возбуждение
 \uparrow ФЛ-Д2 и А2 - \uparrow АА_{NO}.

Antagonists Darifenacin HHSiD pFHHSiD

M4 (479 11q12-11,2)

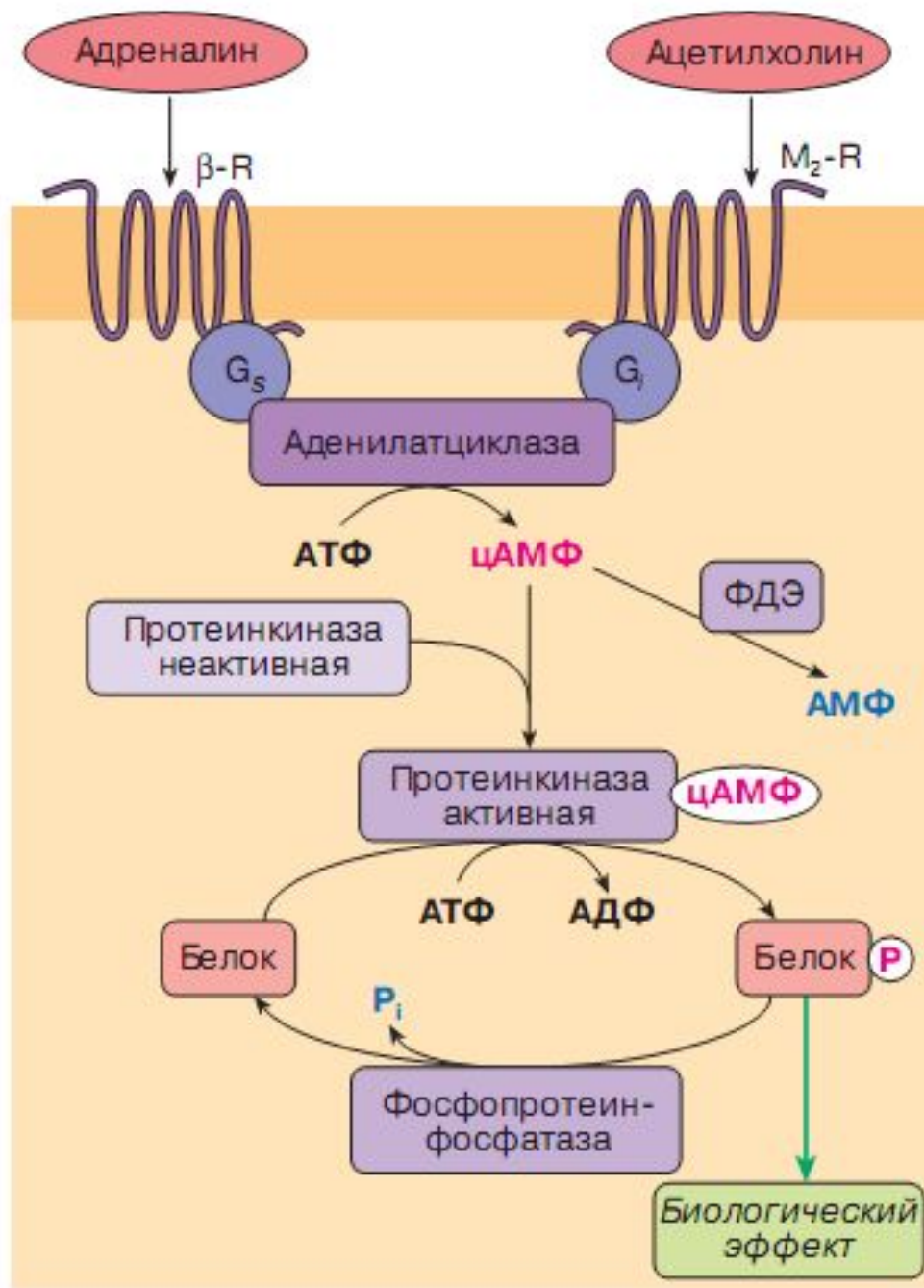
- ЦНС – ср. мозг - ауто- и гетерорецепторы, медирующие ингибирование передачи как в так и из ЦНС;
- аналгезия;
- каталептическая активность;
- облегчение выделения дофамина

ММД - cAMP: Inhibition – $G_{i/o}$.

- активация K^+ channel через комплекс $\beta\gamma G_i$
ингибирование Ca-каналов L-типа
гиперполяризация и ингибирование
- **Antagonists** MT-3 toxin **токсины ядов черной и зеленой мамбы** Tropicamide PD102807

M5 (532aa 15q26)

- мало в ЦНС и на периферии;
- преимущественно в дофаминергических нейронах вентральной тегментарной области и субстанции нигра. *медиатор расширения церебральных артериол?*
- облегчение высвобождения дофамина;
- болезни лекарственной зависимости (кокаин, опиаты)
- ММД - P1; $G_{q/11}$; деполяризация и возбуждение \uparrow ФЛ-Д2 и А2 - \uparrow АА



Активация

холинорецепторов

- сердца под влиянием парасимпатической стимуляции приводит к урежению его сокращений,
- bronхов – к их сужению, ЖКТ – к усилению его моторики и секреции,
- слюнных желез – к усилению слюноотделения,
- мочевых путей – к повышению тонуса мочевого пузыря и улучшению выведения мочи,
- глаза – к сужению зрачка (миозу), спазму аккомодации, снижению внутриглазного давления и слезоотделения.
- Большинство сосудов лишено парасимпатической иннервации, поэтому их тонус мало зависит от состояния парасимпатической нервной системы, хотя ацетилхолин может вызывать их расширение (эндотелий M3 NO)