

# Фармакодинамика Дәрілік заттардың әсер ету механизмі

ДӘРІС 2

**Фармакология негізгі ғылым ретінде  
2 басты бөлімдерден тұрады:**

**1. Фармакодинамика**

**2. Фармакокинетика**

## Дәрілік заттардың организмге енгізу жолдары

Енгізу жолдары:

- **энтералді** (асқорыту жолы арқылы)
- **парентералді** (асқорыту жолынан бөлек).

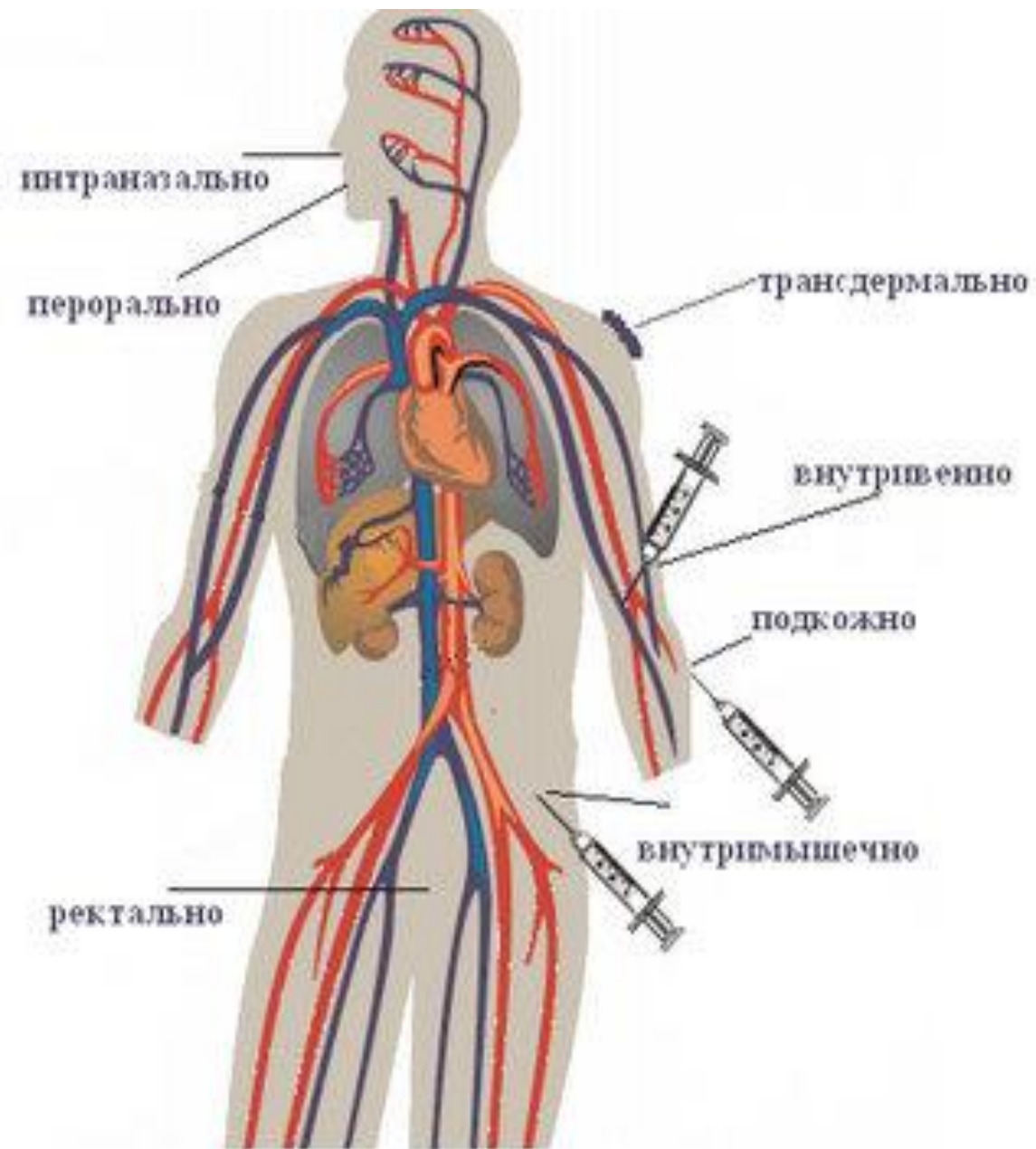
### Енгізу жолын анықтайды:

Фарм.әсердің басталу жылдамдығы

Оның мөлшері

Ұзақтығы

Фармакологиялық әсердің сипаты



# Фармакодинамика зерттейді:

Дәрілік заттардың әсер ету механизмдерін, сонымен қатар олардың биохимиялық және физиологиялық әсерін

# Фармакодинамиканың міндеттері:

- ✓ Клетка мен препарат арасындағы химиялық және физикалық әсерлесуді зерттеу;
- ✓ Фармакологиялық эффектілердің толық спектрлерін зерттейді.

# Фармакодинамика - негіз болып табылады:

- ✓ Дәрілік заттармен емдеуді дұрыс таңдауға,
- ✓ Жаңа препараттарды жасауға,
- ✓ Организмдегі үдерістерді реттеуді терең түсінуге

# Көпшілік дәрілік заттар:

1

- Макромолекулалармен байланысады

2

- Молекулалардың функционалды жағдайын өзгертеді

3

- Организмнің биохимиялық және физиологиялық реакциялар тізбегін қамтиды

4

- Фармакологиялық әсер береді

## ДЗ рецепторлары

Кез-келген функционалды  
белсенді макромолекулалар  
ДЗ үшін рецептор бола  
алады

ДЗ кез-келген  
физиологиялық  
үдерістің жылдамдығын  
өзгерте алады

ДЗ клетканың  
қасиетін өзгертпейді



## Рецепторлар:

Клетканың физиологиялық жағдайында эндогенді реттегіштермен (гормондар, медиаторлар және т.б.) байланысатын, мембранада немесе цитоплазмада орналасқан, арнайы белоктық молекулалар

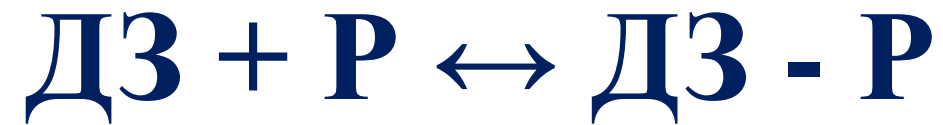
# ДЗ әсер ету механизмі

ДЗ эндогенді лигандамен химиялық құрылымы ұқсас болғандықтан, эндогенді лиганда рецепторымен байланысып оның қызметін өзгертеді

ДЗ әсер ету «нысаналары» болатын,  
организмнің биосубстраттары:

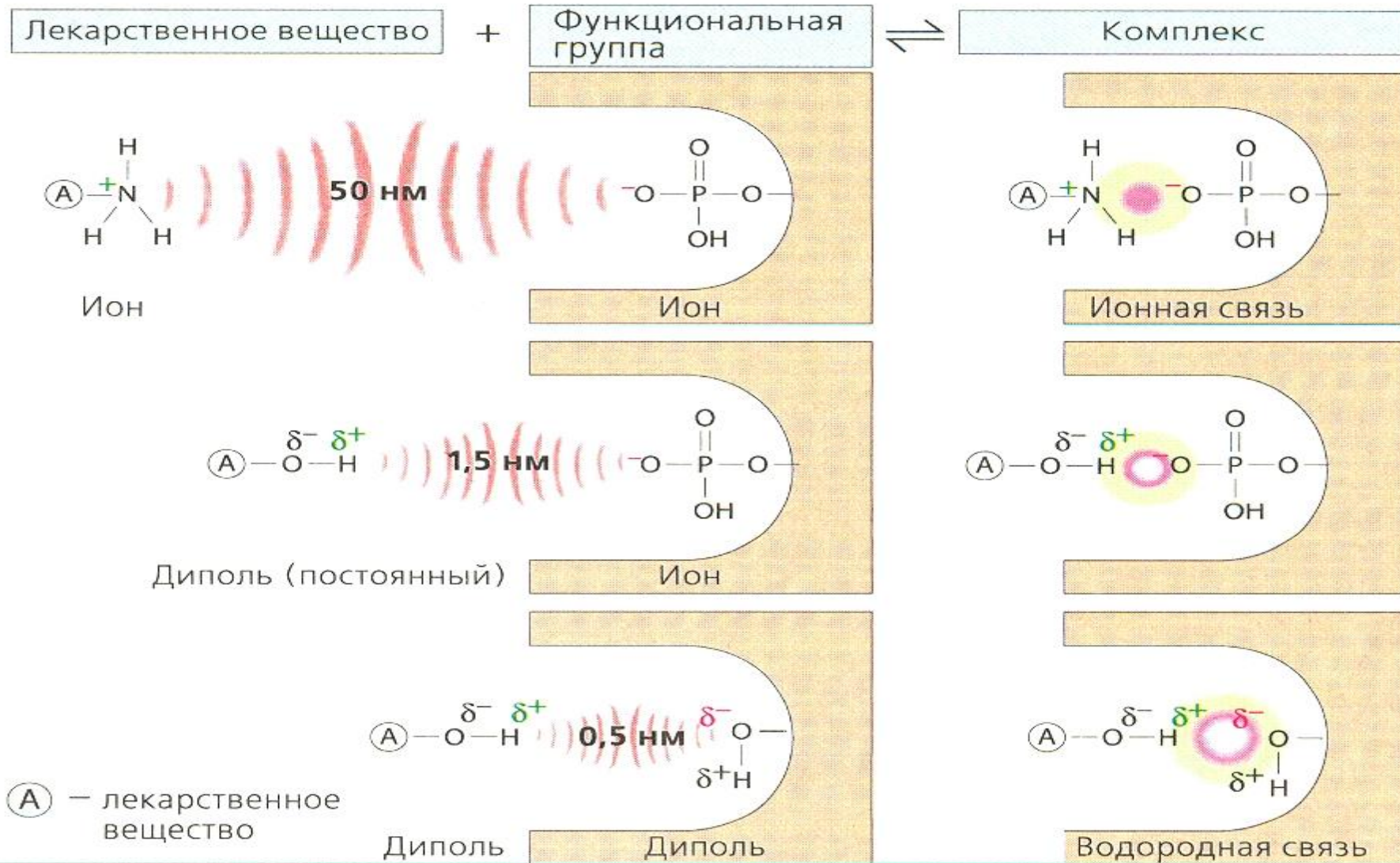
- Иондық каналдар
- Рецепторлар
- Ферменттер
- Метаболиттер
- Клеткааралық заттар
- Жұқпалы және паразиттік ауруларды қоздырғыштар
- Токсиндер мен улар

Әдетте мұндай әрекеттесу қайтымды химиялық реакция теңдеуімен өрнектеледі:

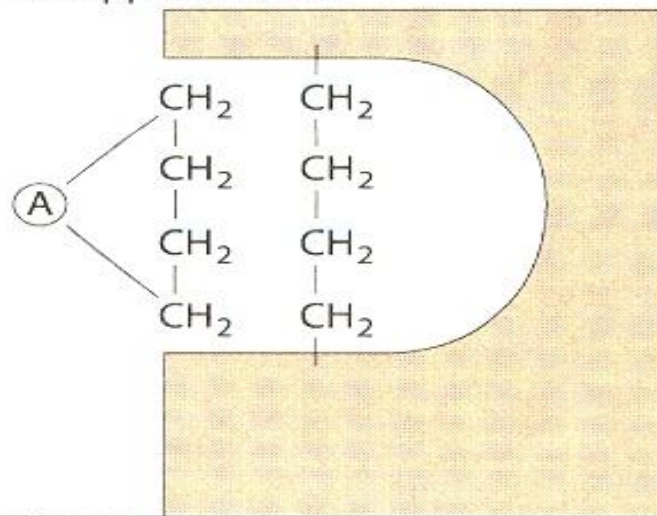


# Дәрілердің рецепторлармен байланысу түрлері

## A. Электростатическое притяжение



## Б. Вандерваальсовы взаимодействия





## В. Гидрофобное взаимодействие





# ДЗ рецепторлармен байланысу типтері

## 1-ші тип:

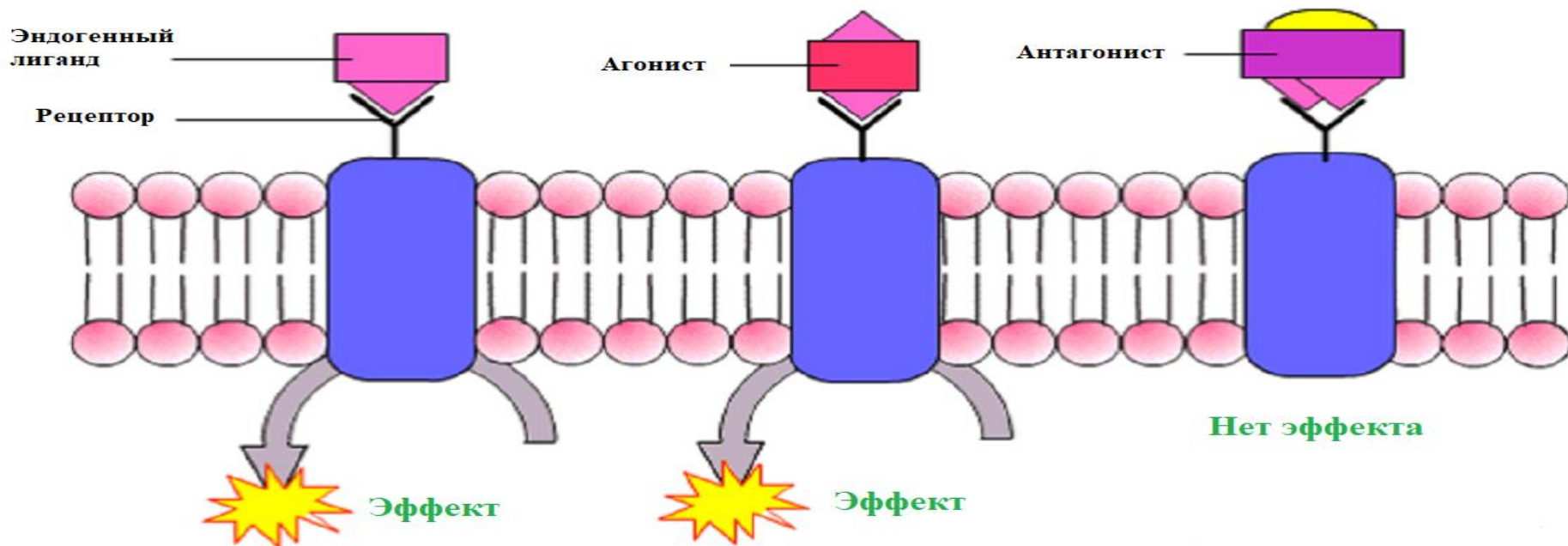
ДЗ + Р → фармакологиялық әсерді активтендіреді

ДЗ – агонист (грек. *agon* – күрес, *agonistes* – бәсекелес) ішкі белсенділікке ие

## 2-ші тип:

ДЗ + Р → басқа молекулаларды (ДЗ-агонистке немесе эндогенді субстраттарды) Р байланысуды тежейді → агонист әсеріне қарсы фармакологиялық эффект тудырады.

ДЗ – антагонист (грек. *anti* – қарсы, *antagonisma* – бәсекелестік).



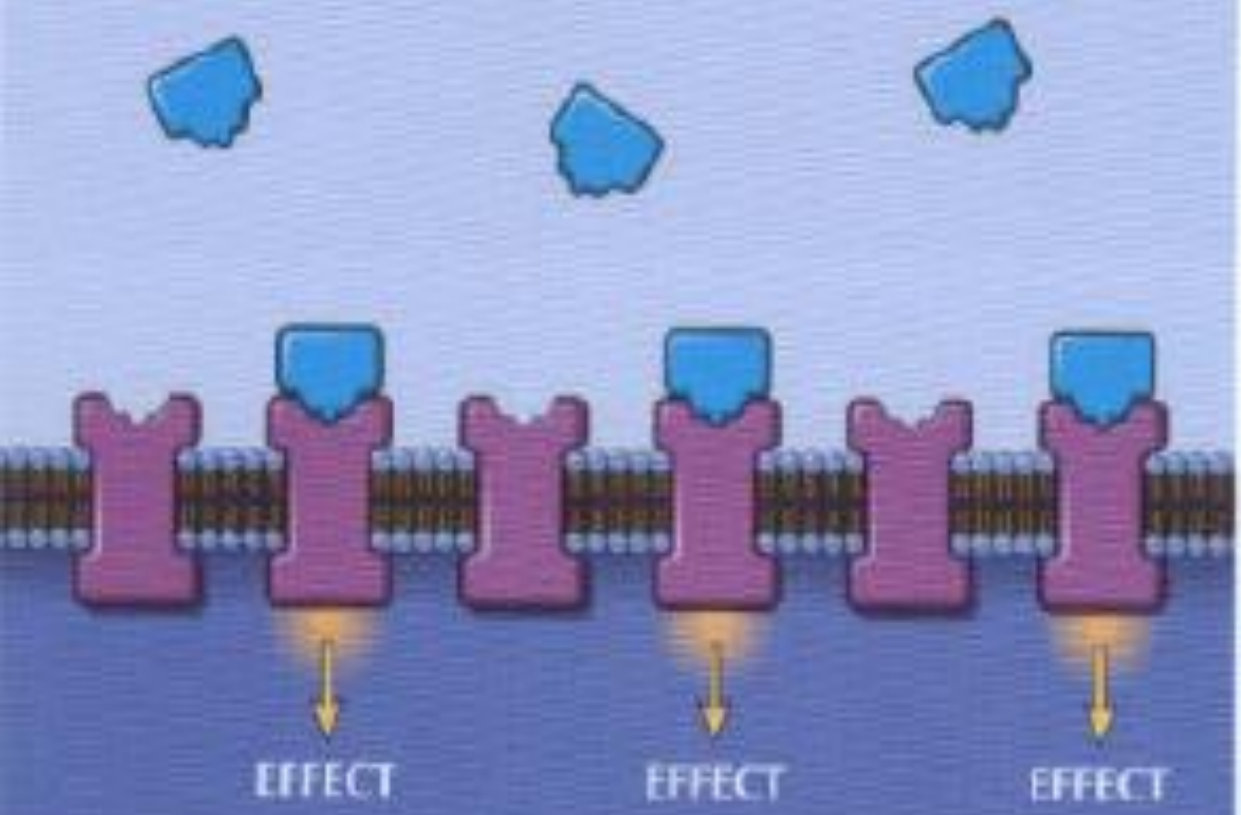
# ДЗ-агонистің рецептормен әрекеттесуі

Рецепторлардың артуы негізінде:

Физиологиялық әсер үшін лигандтың 10-25% рецепторлармен байланысады

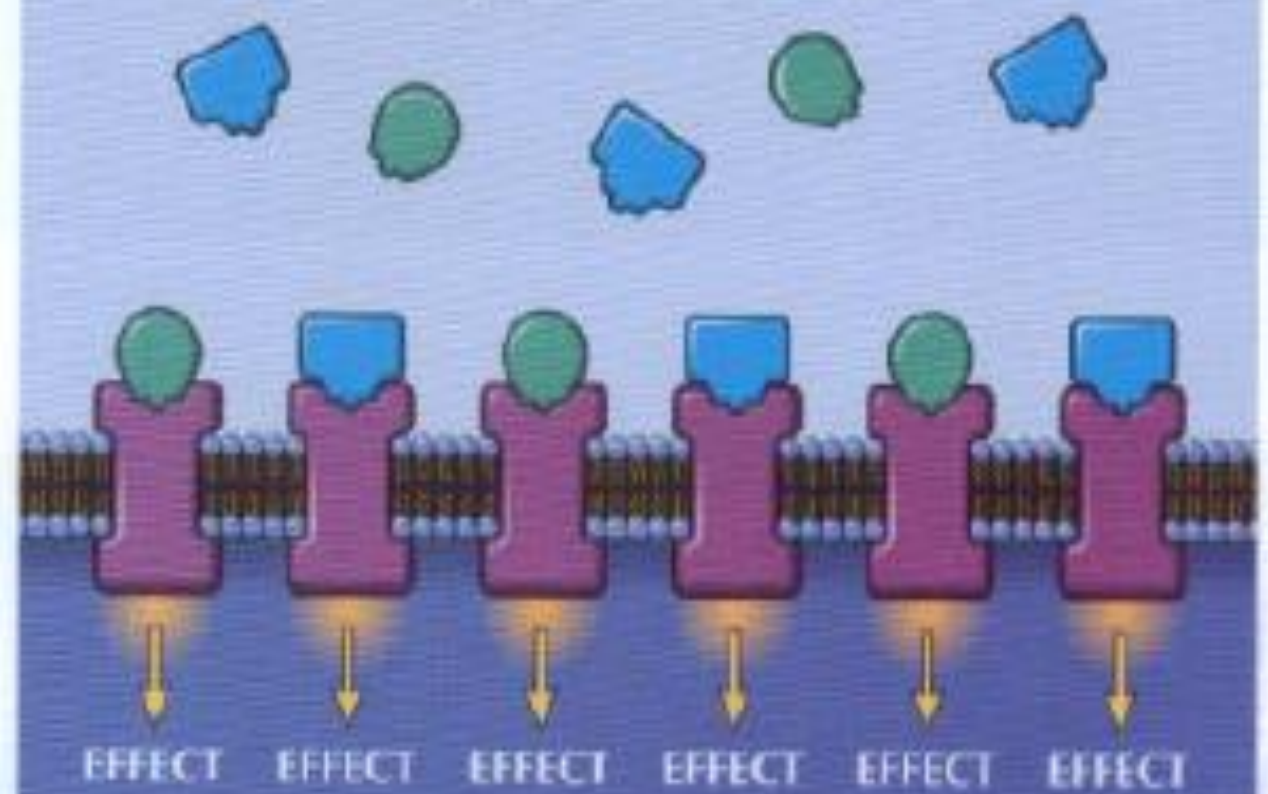
Агонист 80-100% рецепторлардың белсенділігін арттырады

Endogenous ligand produces a particular cellular effect.



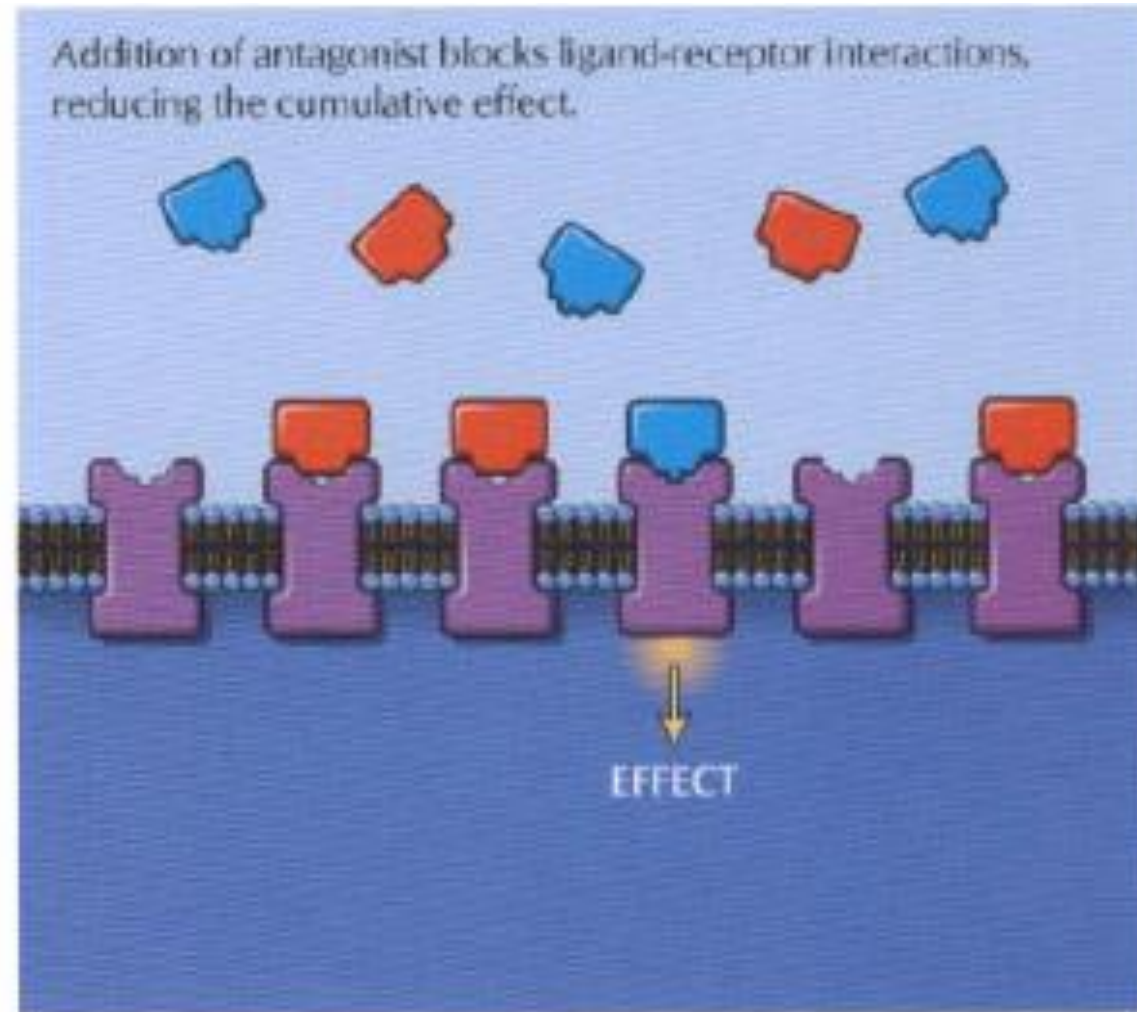
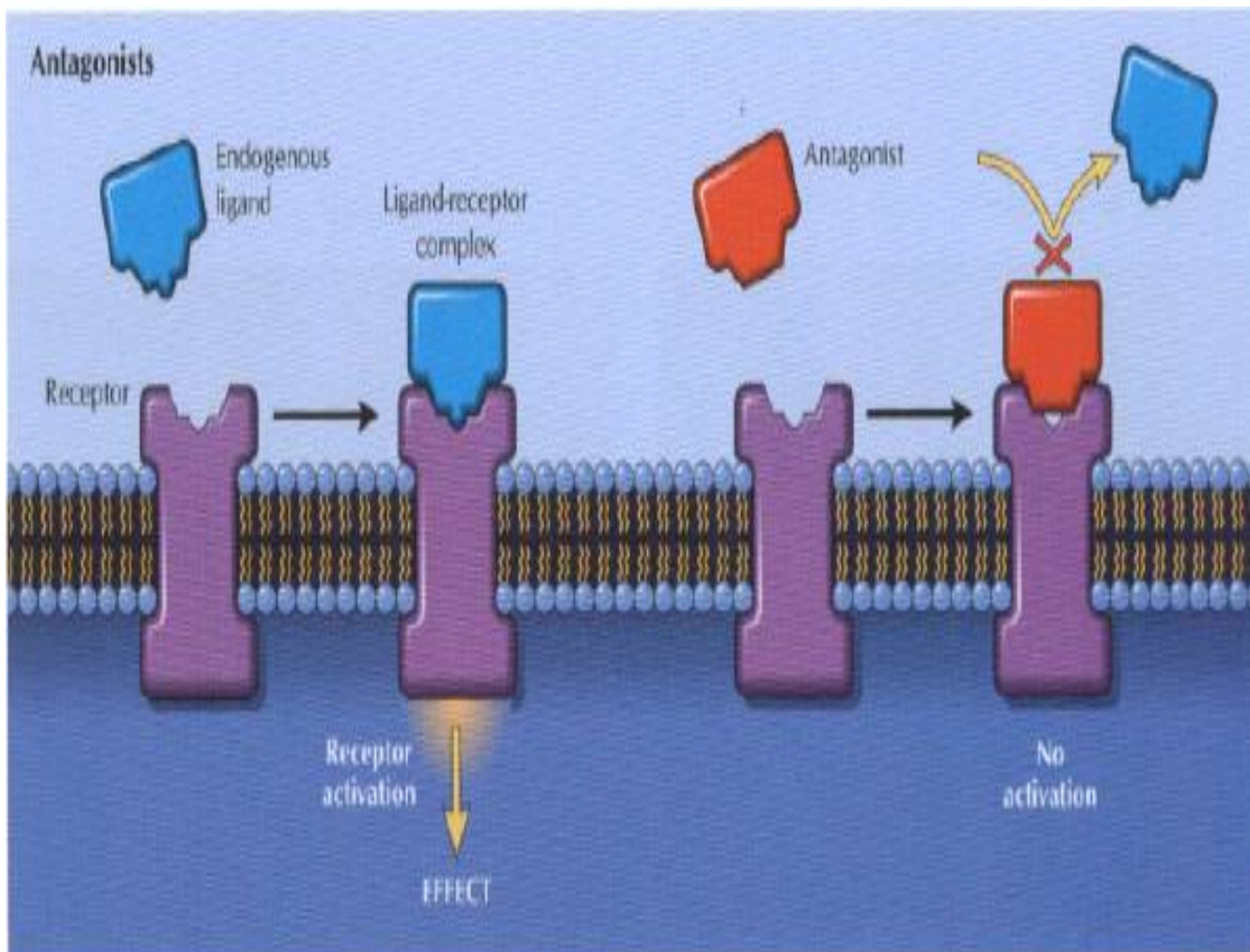
J. Perkins  
MS, MEd  
© HON  
2001

Addition of agonist increases the number of ligand-receptor interactions, increasing the cumulative effect.





# ДЗ-антагонистің рецептормен әрекеттесуі



## ДЗ пен рецептордың әрекеттесуінің математикалық сипаттамасы

- ✓ ДЗ аз мөлшері (дозасы) дозаға тура пропорционалды түрде өседі;
- ✓ доза артқан сайын жауап реакциясы төмендейді;
- ✓ содан соң әсер ету тұрақтанады (максималды реакция).

ДЗ әсері мен концентрациясы арасындағы байланыс теңдеуге сай гиперболамен өрнектеледі (концентрация – эффект):

$$E = E_{\max} \cdot C / C + EC_{50},$$

мұндағы

$E$  – эффект, концентрация  $C$  кезінде байқалатын;

$E_{\max}$  – ДЗ максималды әсері;

$EC_{50}$  – ДЗ концентрациясы, максималды мөлшердің 50% тең болғанда байқалатын әсер.

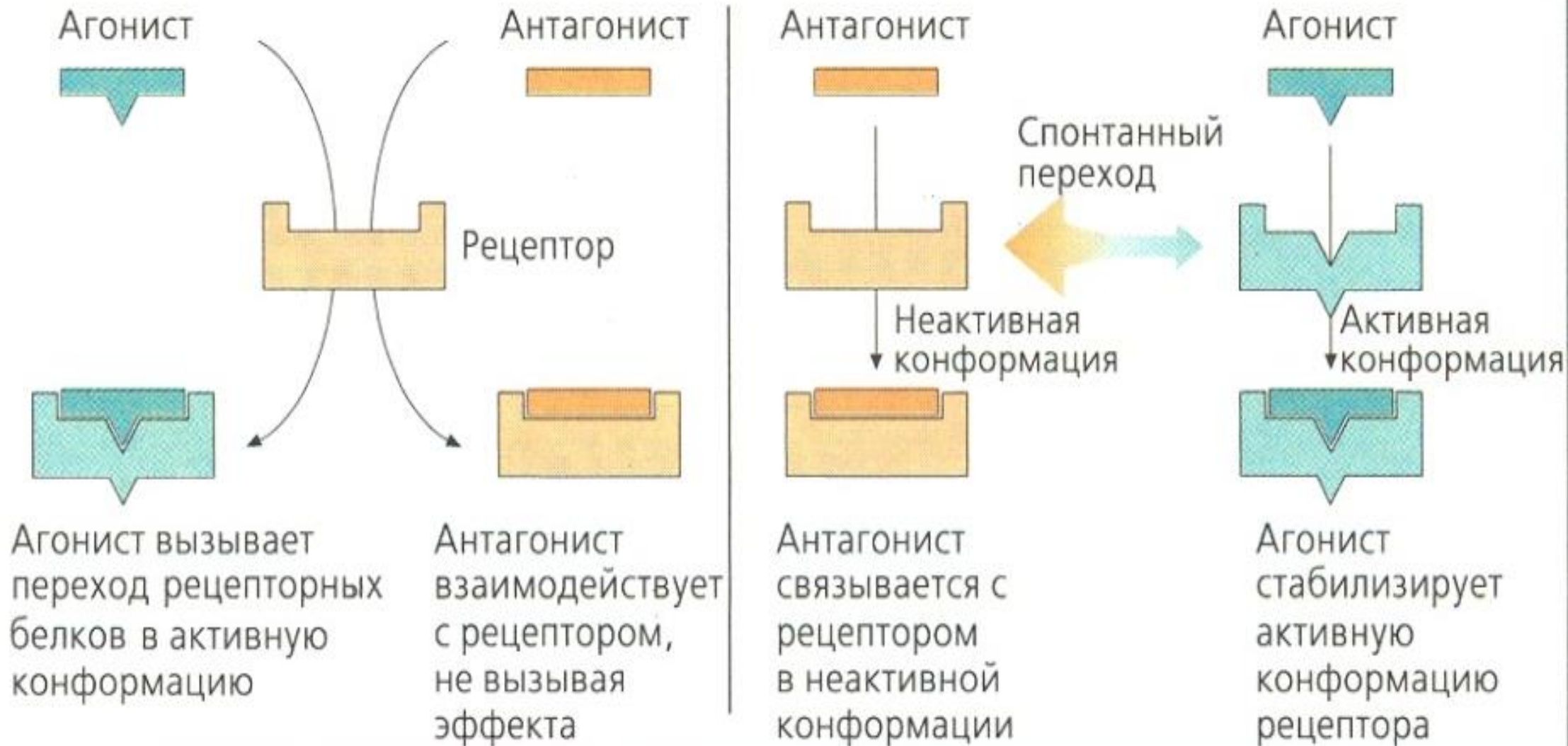
## Антагонистердің түрлері:

- Егер антагонист агонист байланысқан орынмен әрекеттесетін болса, олар **P** байланыстан бір-бірін ығыстырады. Бұл бәсекелес антагонизм; **ДЗ – бәсекелес антагонист** (қайтымды).
- Жүйеде агонист пен антагонист болған жағдайда соңғы эффект оларың **P** аффинитетіне және олардың концентрациясына тәуелді
- Агонист пен антагонистің концентрациясы бірдей болғанда аффинитеті жоғарысының эффектісі байқалады.
- Аффинитеттері тең болған жағдайда, концентрациясы жоғарысының эффектісі пайда болады.
- Бәсекелес антагонизм кезінде агонист эффектісі толық қалпына оның концентрациясы артқанда келеді.

## Антагонист түрлері:

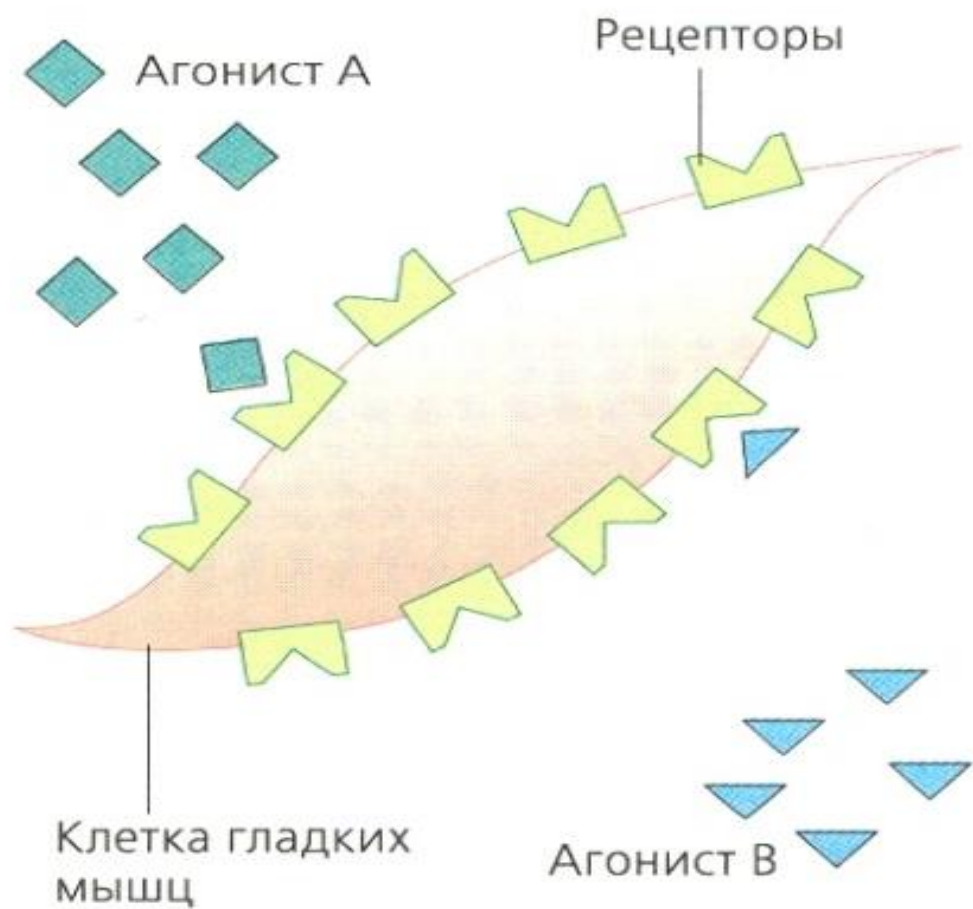
- ✓ Егер антагонист Р-дың агонист байланыпайтын бөлігін алып жатса, бірақ Р реттеуші белсенділігімен (аллостериялық сайттармен), онда олар агонисті ығыстырмайды, бірақ Р конформациясын өзгертеді, Р агонистпен байланысу қабілетін жоғалтады.
- ✓ Бұл бәсекелес емес антагонизм; ДЗ – бәсекелес емес антагонист (қайтымсыз).
- ✓ Агонист концентрациясын арттыру оның фармакологиялық эффектсін толық қалпына келтірмейді. Бұл ковалентті байланыстардың түзілу нәтижесі болып табылады.

**А.** Возможные молекулярные механизмы агонистического и антагонистического действия



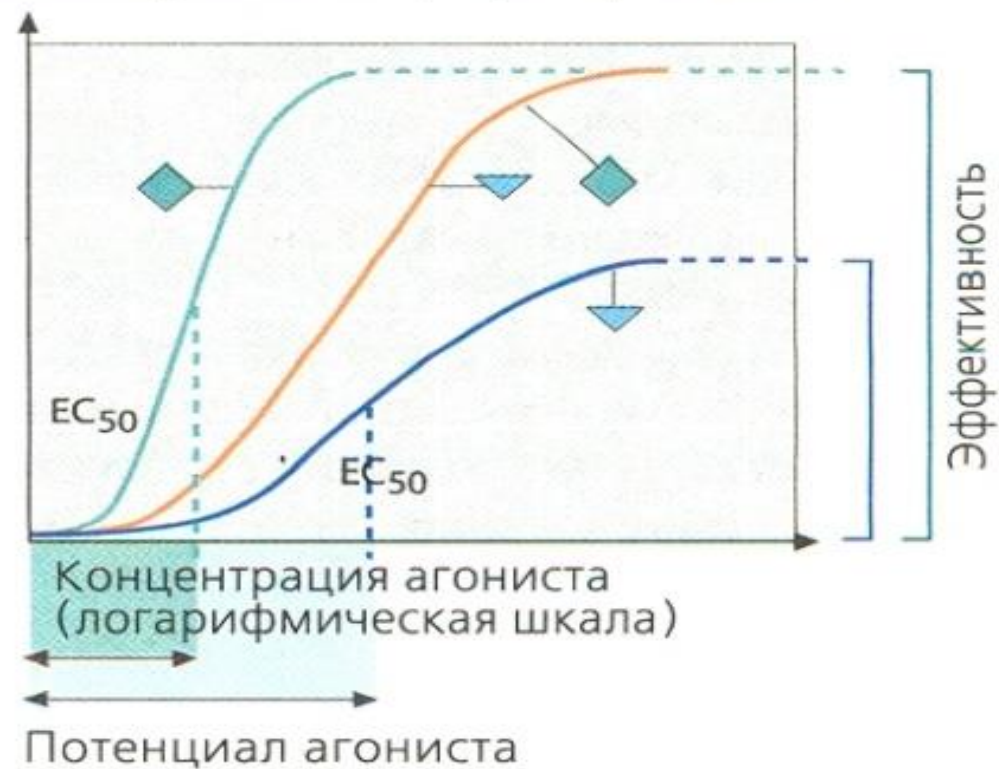


## Б. Эффективность агонистов



Повышение тонуса 

Взаимодействие с рецептором 



## Дәрі – рецептор байланысы

- ✓ ДЗ рецептордың бір типін стимулдеп, екіншісін тежей алады. Мұндай ДЗ – агонист-антагонист.
- ✓ Барлық  $P$  бірдей құнды және бірдей қол жетімді.
- ✓ Фармакологиялық эффект байланысқан  $P$  санына пропорционал.
- ✓ Максималды эффект – барлық  $P$  бос болмағанда пайда болады.
- ✓ Әсер ету ұзақтығы: ДЗ эффективтілікті барлық  $P$  бос болмағанда көрсетеді, әсері  $P$  мен ДЗ диссоциациясынан кейін тоқтайды.
- ✓ ДЗ әсері ДЗ пен  $P$  диссоциациясынан кейін де жалғасуы мүмкін, егер әрекеттесу молекуласының бір бөлігі белсенді күйде болса.

## ДЗ физиологиялық антагонизм әсері

Организмде физиологиялық антагонизмі түрлі реттеу жүйелерінің қызметіне негізделген.

Мысалы, глюкокортикоидты гормондар қандағы қант мөлшерін арттырады. Бұл эффектіге физиологиялық кері әсер ететін инсулин. Бірақ бұлар әртүрлі рецептор-эффекторлық жүйеге әсер етеді.

# Рецепторлар типтері және сигналдардың плазматикалық мембрана арқылы тасымалдануы

## I. Клетка ішілік рецепторлар –

Цитозольды және ядролық белктар.

ДЗ плазматикалық мембрана липидтерінде ериді →

клеткаға тасымалданады →

цитозольді

рецептормен байланысады → рецептор конформациясын

өзгереді → ДЗ-рецептор кешені ядроға мембранасы

арқылы тасымалданады → ДНҚ арнайы учаскесімен

байланысады, экспрессиясы реттеуге келетін геннің

жанында → активация (тежелу)

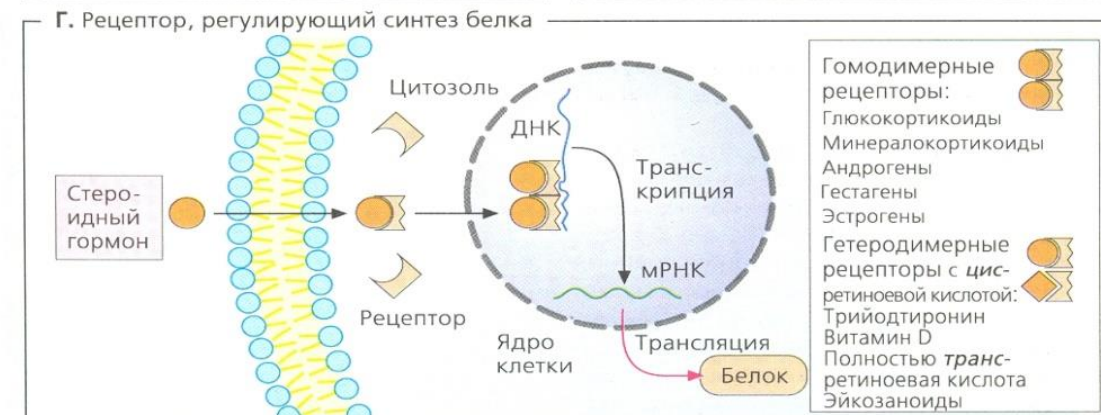
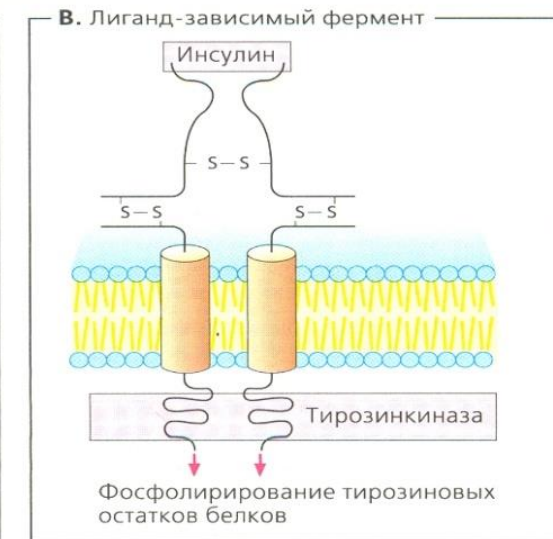
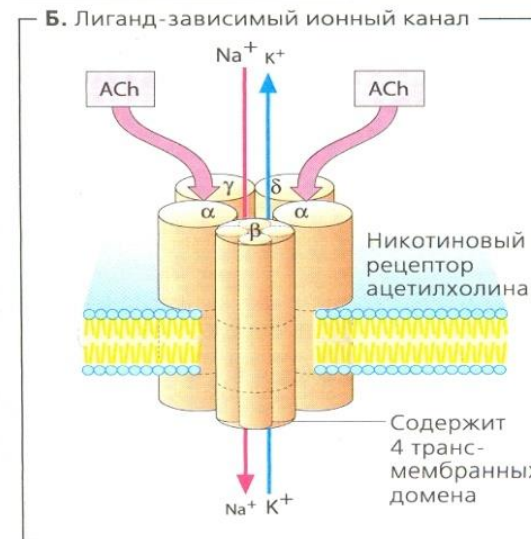
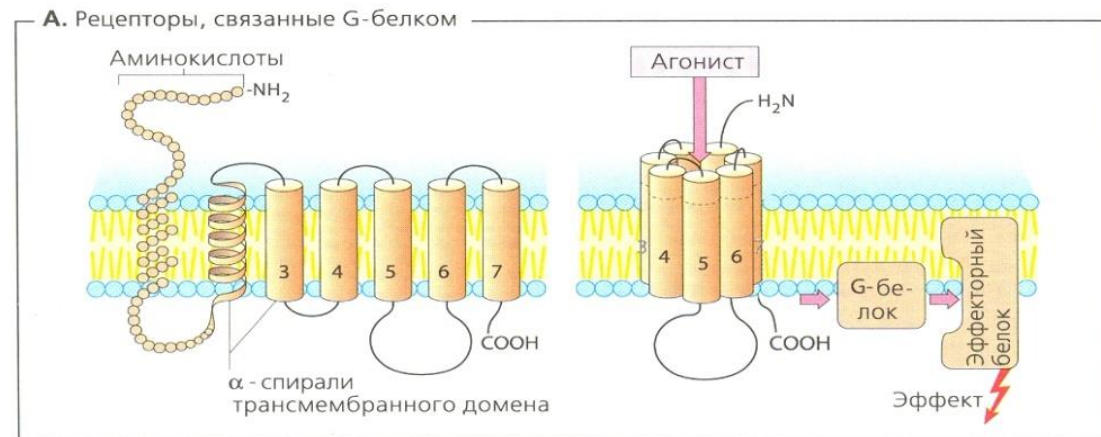
Гендер транскрипциясы → белок синтезінің

(ферменттердің) активация

(тежелу)

→ биохимиялық процесстердің өзгеруі

→ фармакологиялық эффект.



## II. Мембраналық рецепторлар

(2 домен –клеткадан тыс және клеткаішілік):

1) Ферменттермен жанасқан рецепторлар,

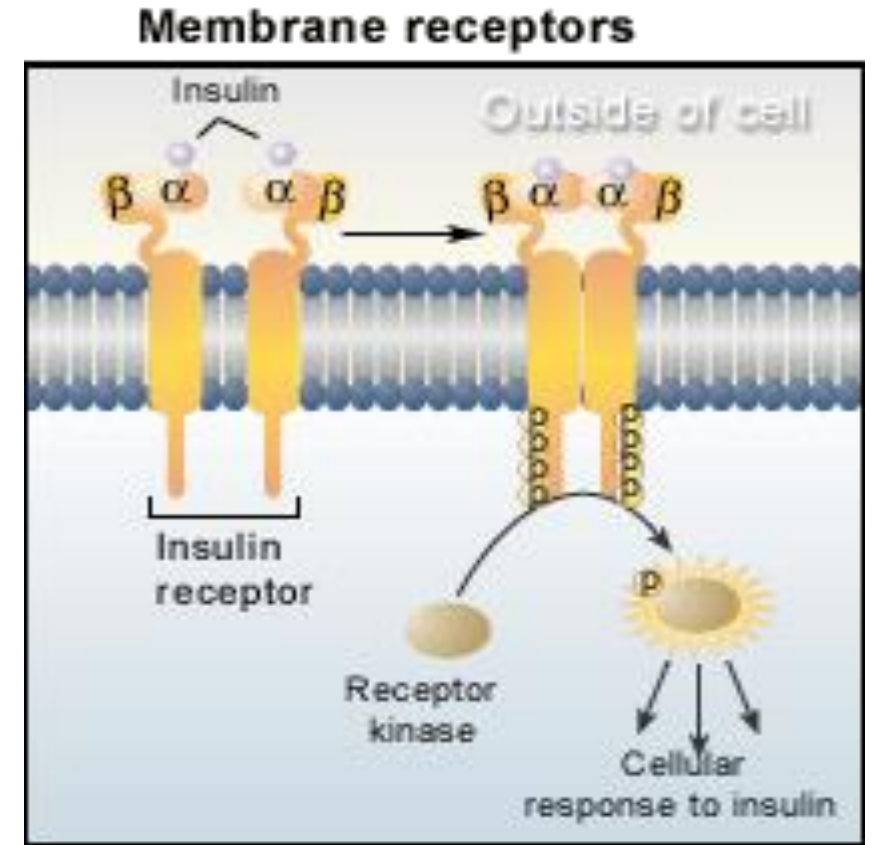
Клеткаішілік домен=фермент

(ДЗ клетка сыртындағы трансмембаналық белоктың доменімен байланысады және аллостериялық жолмен фермент активтілігін тудырады)

(протеинкиназа; тирозинкиназа→

Клетка сыртындағы белоктардың фосфорилденуі; гуанилатциклаза→цГМФ; серинкиназа);

Мысалы: инсулин, басқа да гормондар.





## Иондық каналдармен жанасқан рецепторлар:

рецептор мембранаға енеді де иондық канал түзіледі;

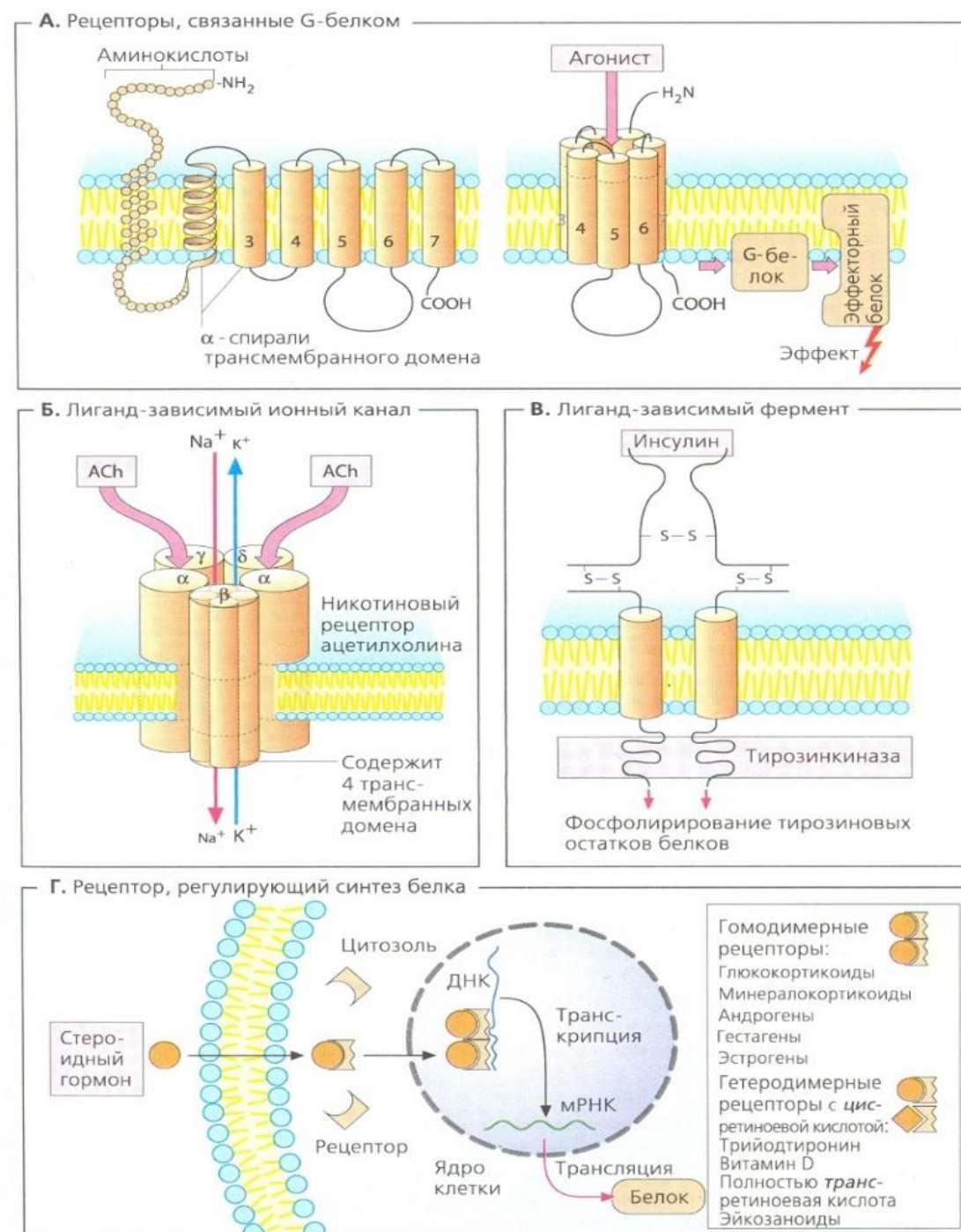
ДЗ клеткадан тыс доменмен байланысады → канал ашылады → мембрананың өткізгіштігі өзгереді (байланысу уақыты мен реакция аралығы – миллисекунд).

Ацетилхолин → холинорецептормен байланысады → Na-каналы ашылады → клеткаға Na енеді → мембрана деполяризациясы → бұлшықеттің жиырылуы.

ГАМК → A-рецепторлар (Cl-каналдармен жанасқан) → Cl-каналдарының ашылуы → Cl клеткаға енуі → мембрананың гиперполяризациясы → ОЖЖ тежелу процесстерінің активтенуі;

Мысалы:

АЦХ, ГАМК, глицин, аспарат, глутамат



*G-белоктармен жанасқан рецепторлар*, 3 компонентті жүйе:

Рецептор – G-белок (ГТФ-байланыстырушы белок) – ферменттер немесе иондық каналдар.

**G<sub>s</sub>-белоктар** → аденилатциклазаны стимулдейді → ↑цАМФ → (+)хронотропты эффект;

**G<sub>i</sub>-белки** → аденилатциклазаны тежеу → (-)хронотропты эффект.

**G<sub>q</sub>-белки** → фосфолипаза C активтендіру → фосфатидинозитол гидролизі -4,5-бифосфат → инозитол-1,4,5-трифосфаттың түзілуі → саркоплазмалық ретикулумның Ca-каналдарымен баланысуы → Ca<sup>2+</sup> цитоплазмаға босап шығуы → Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин кешенінің түзілуі → миозиннің жеңіл тізбегі киназаның активтенуі → миозиннің жеңіл тезбектерінің фосфорилденуі → актин мен миозин әрекеттесуінің күшейтілуі → тегіс бұлшық еттердің (қан тамырларының) жиырылуы.

б.ф.к. Нармуратова М.Х.