

Холинергтік жүйенің  
биохимиялық фармакологиясы.  
Ацетилхолин — жүйке жүйесінің  
медиаторы.

Дәріс 5

# Дәріс сұрақтары:

- Холинорецепторлар туралы тусінік.
- Холинорецепторлардың турлері.
- Ацетилхолиннің М-холинорецепторлармен байланысуының молекулярлы механизмдері.
- Ацетилхолиннің Н-холинорецепторлармен байланысуының молекулярлы механизмдері.
- Холинергиялық синапстарға әсер ететін дәрі-дәрмектердің жіктелуі.
- М-холиномиметиктер. Фармакологиялық әсері. Колданылуы. Токсикалық әсері. Улануларды емдеу.

# Холинорецепторлар туралы тусінік

- ✓ Холинотропты заттар - ацетилхолиннің қатысуымен бірге жүретін жүйке импульстарының тараулына әсер етеді. Ацетилхолин холинергиялық нейрондардың цитоплазмасында жасалады
- ✓ Ол цитоплазматикалық холинацетилазаның (холинацетилтрансферазаның) әсері арқылы нейронденесінде, сондай – ақ, жүйке талшықтарының цитоплазмасында холиннен және сірке қышқылынан тузіледі, бул жерден әрі қарай аксонның цитоплазмасына туседі.





- Ацетилхолин АТФ-пен немесе нейропептидтармен комплекс тузіп, синаптикалық көпіршіктерде орналасады. Булардың әрқайсында ацетилхолиннің бірнеше мындаған молекулалары болады.
- Жүйке импульстарының әсері арқылы көпіршіктер пресинаптикалық мембрананың ішкі беттеріне жабысады және олардың қурамындағы ацетилхолиннің бөлігін синапстық саңылауға босатып шығарады, одан кейін ол холинорепторлармен әсерлеседі.

- **Холинорецепторларды** зерттеу барысында холинорецепторлар мускарин және никотин заттарына таңдамалы белсенділік көрсеткен. Сондықтан холинорецепторларды сезімталдығына қарай ажыратады:
- **М -холинорецепторлар** - мускаринге сезімтал холинорецепторлар.
- **Н - холинорецепторлар** - никотинге сезімтал холинорецепторлар.

# Холинорецепторлар

## Никотинді

**Nm** – Жүйе-бұлшықет байланыстарында  
**Nn** – орталық жүйе жүйесінде, автономды ганглияларда

## Мукаринді

**M1**- қарын бездерінде **+Gq (Ca<sup>2+</sup>)** ↑

**M2**- Жүрек бұлшықетінде **+Gi (K)** ↑

**M3** – ас қорыту жүйесінде, өкпеде, сілекей, тері бездерінде **+Gq (Ca<sup>2+</sup>)** ↑

**M4**

**M5**



- **Мускарин** - мухомор саңырауқұлақ өсімдігінің құрамында кездесетін алкалоид.
- **Никотин** - темекі, махорка өсімдігінің құрамында кездесетін алкалоид.
- **Миметиктер** - рецепторларға қоздырғыш әсер беретін немесе медиаторларға ұқсас әсер ететін дәрілер.
- **Блокаторлар** (литиктер) - рецепторлардың қозуын тежейтін дәрілер.
- Lyticus (грекшеден) - ерітуге бейім, босаңсытатын.

- Холинорецепторлардың медиаторы Ацетилхолин тез бұзылатын тұрақсыз зат болғандықтан дәрі ретінде қолданылмайды.
- Ацетилхолин зерттеу жұмыстарына зертханада қолданысқа ие.

## **М - хоинометиктер: Пилокарпин, Ациклидин.**

- Жүрек соғуын баялатады, артериялық қысымды төмендетеді, бронхтарды тарылтып, асқазан бездерінің секрециясын күшейтеді, ішек пен қуықтың тонусын жоғарылатады.
- Қолданылады: ішек және қуық атониясында және көз ішіндегі сұйықтықтың бөлінуін жеңілдететіндіктен глаукомада (суқараң) көз ішілік қысымды төмендетуге қолданады.
- Қарсы көрсеткіштері: бронх демікпесі, миокардтың өткізгіштігінің бұзылыстары, миокард инфарктысы, жүктілік, эпилепсия, гиперкинездер.
- М- хоинометиктерді тамыр арқылы енгізілгенде кенеттен жүрек тоқтауы мүмкін. Бронх демікпесі бар пациенттерде бронхтардың тарылуынан тұншығу болады.

## **Н - холиномиметиктер: Цититон, Лобелин**

- Тыныс алу орталығын рефлекторлы қуаттандыратын шектеулі қолданылатын аналептиктер болып келеді. Улануларда, асфиксияда, тыныс бұзылыстарында жедел көмекке 1%- 0,2-0,5мл ерітіндіні тамыр арқылы енгізеді. Аналептиктерді жасанды дем беру тиімсіз болған жағдайда ғана қолдануға болады.
- Н- холиномиметиктер тобына жататын **Табекс, Лобесил** таблетка және шайнама сағыз түрінде темекіден арылуға (20-25күн) қолданады.

## **Антихолинэстеразды дәрілер (Холинэстеразаға қарсы): Прозерин, Физостигмин, Галантамин, Оксазил.**

- Ацетилхолинді жоятын фермент холинэстеразаға тежегіш әсер етеді. Жүйке - бұлшықет өткізгіштігін жақсартады
- Қолданылады: глаукомада, ішек атониясында, бұлшық ет әлсіздігінде (операциядан кейін), миастенияда, полимиелит пен инсульттан кейін.
- Қарсы көрсеткіштері: бронх демікпесі, миокардтың өткізгіштігінің бұзылыстары, миокард инфарктысы.
- Антихолинэстеразды заттарға қайтымсыз әсер ететін фосфорорганикалық қосылыстар жатады. Фосфорорганикалық қосылыстар инсектицид зат (хлорофос, дихлофос) ретінде қолданылады және әскери уландыратын заттар болып табылады. Әскери уландыратын заттар қолданылмайды, бірақ кездейсоқ уланулар болуы мүмкін.

## **М- холиноблокаторлар (М- холинолитиктер): Атропин, Платифиллин, Скополамин, Метацин**

- ✓ Көз қарашығын кеңейтеді, көз ішілік қысымды жоғарылатады, жүрек соғысын жиілетеді, артериялық қысымды жоғарылатып, бронхтарды кеңейтеді.
- ✓ Асқазан ішек секрециясы мен жиырылуы төмендеп, сілекей бөлінуі азаяды. Сілекей бөлінуін төмендететін, бронхтарды кеңейтетін әсерін операция алдында премедикацияға қолданады.
- ✓ Гипотензияда қан қысымын жоғарылатуға да қолдануға болады.
- ✓ Спазмолитик ретінде асқазан, өт жолдары шаншуларында, бронхоспазмада қолданылады.
- ✓ Сонымен қатар Атропин М- холиномиметиктермен, антихолинэстаразды дәрілермен, фосфорорганикалық қосылыстармен (дихлофос, хлорофос) уланғанда антидот ретінде қолданылады. Атропин көз ішіндегі сұйықтықтың шығуын тежейді. Сондықтан глаукомада қолдануға болмайды.

- **Платифиллин** спазмолитик ретінде асқазан ішек, қуық шаншуларында спазманы басуға қолданылады.
- **Метациннің** бронхолитикалық әсері Атропиннен жоғары және орталық жүйке жүйесіне әсер етпейді, асқазанда нашар сіңеді. Метацинді премедикацияға гиперсаливацияның алдын алуға және бронх демікпесінде, асқазан, бауыр шаншуларында спазмолитик ретінде қолданады.
- **Ипратропий** (Атровент) ингаляция түрінде қолданғанда бронхтарды босаңсытып, спазманы басады, резорбтивті әсер көрсетпейді.
- **Пирензепин** асқазан секрециясын төмендететіндіктен гиперацидті гастритте қолданылады.

- М- холиноблокаторлардың қолданылуы: наркоз алдында премедикацияға сілекей және бронх бездерінің секрециясын төмендетуге, брадиаритмияда, бауыр және бүйрек шаншуларында, пилороспазмада, бронх демікпесінде, көз түбін зерттеуде, асқазан және он екі елі ішек ойық жарасында, м-холиномиметиктермен, антихолинэстаразды дәрілермен, фосфорорганикалық қосылыстармен уланғанда.
- Қарсы көрсеткіштері: глаукома, тахикардияға байланысты миокардтың ауыр зақымдары, зәр шығуының қиындауы, қуық асты безінің (предстательная железа) гипертрофиясы.



- **Атропинмен** улануда ауыз қуысының, терінің құрғауы, аккомодацияның бұзылуы, тахикардия, көз ішілік қысымның жоғарылауы, сөйлеу мен жұтынудың бұзылуы, температураның көтерілуі, галлюцинациялар, психозға ұқсас белгілер, фотофобия (жарықтан қорқу) байқалады.
- **Атропинмен улану** белгілері байқалғанда асқазаннан сіңе қоймаса асқазан шайып (танин, белсендірілген көмір суспензиясымен), іш жүргізетін тұзды ерітінді береді. Форсирленген диурез, гемосорбция жүргізу қажет. Қозуларда Диазепам, тахикардияда  $\beta$  - адреноблокатор дәрілерінен беріліп, фотофобияда пациентті қараңғы жерге орналастырады.

## **Ганглиоблокаторлар: Бензогексоний, Пахикарпин.**

- Артериялық қысымды төмендетіп, асқазан ішек бездерінің секрециясы мен жиырылуын тежейді.
- 
- Ганглиоблокаторлардың әсерінен бүйрек үсті безінің миы қабатындағы Н- холинорецепторлар тежеліп, адреналиннің бөлінуі төмендейді және асқазандағы Н- холинорецепторлар тежеліп сөл бөлу мен жылжыту қызметі нашарлайды.

- Ганлиоблокаторлар артериялық қан қысымын жедел төмендетеді. Сондықтан қан қысымын жедел төмендету керек болған жағдайларда (бас, жамбас аумағына, тамырларға операция жасарда), гипертониялық кризде, жедел ми мен өкпе ісінуінде, артеиалды гипертонияның ауыр түрлерінде стационар жағдайында ғана өте сирек қолданады.
- Жанама әсері: гипотония (систолалық қысым с.б. 60-70мм), жіп тәріздес пульс, ортостатикалық коллапс, талма (обморок), емделуі қиын іш қату.

- **Н - холиноблокаторлар** (Миорелаксанттар) - кураре тәрізді дәрілер:
- А) деполяризацияға қарсы миорелаксанттар:  
**Тубокурарин, Ардуан Диплацин.**
- Б) деполяризациялаушы миорелаксанттар: **Дитилин** (Листинон).
- Дитилинді барбитураттармен (ұнтақ тұнбаға айналады) және қанмен (гидролиз жүреді) араластыруға болмайды.

- Миорелаксанттармен жүйке- бұлшықет өткізгіштігінің тежелуі дамиды: бет-жақ бұлшық еттерінің босауы, ары қарай аяқ-қол бұлшық еттерінің босауы, дыбыс беру сіңір байламдарының босауы, кеуде бұлшық еттерінің босауы және диафрагманың босауы жүреді. Тыныс алу еттерінің салдануынан тыныс тоқтайды. Егер пациентке қатарынан жасанды дем берілмесе асфиксиядан өлімге барады. Жылдам әсер ететін миорелаксанттардың әсері 3-5минут.
- Қолданылуы: интубация алдында, наркозға (қаңқа бұлшық еттерін босаңсытуға).

## **М - және Н - холиноблокаторлар: Спазмолитин, Циклодол.**

- Орталық жүйке жүйесі рецепторларын тежейді. Циклодол Паркинсонизм ауруында қолданылады. М-Н-холиноблокатор фенпивериний бромид спазмолитикалық әсерлі «**Баралгин**», «**Максиган**», «**Триган**» дәрілерінің құрамына кіреді.
- Қолданылуы: спастикалық колит, пилороспазм, бауыр, бүйрек шаншулары, жүрек және ми тамырларының спазмасы, шеткері тамыр спазмасы (облитерирующий эндоартерит).
- Қарсы көрсеткіші: глаукома.

# Адренергиялық дәрілік заттар

- **Адренорецепторлар**- Норадреналинге сезімтал рецепторлар.
- Кей адренорецепторлардың медиаторы Дофамин.
- Адренорецепторлар  $\alpha$  және  $\beta$  ( $\beta_1$  және  $\beta_2$ ) болып бөлінеді.
- $\alpha$ - адренорецепторлар теріде, терінің қан тамырларында, асқазан ішек қан тамырларында, шырышты қабықшаларда орналасқан.
- $\beta_1$ - адренорецепторлар жүректе, асқазан ішек бұлшық еттерінде орналасқан.
- $\beta_2$  адренорецепторлар қаңқа бұлшық еттерінің тамырларында, жатырда, бронхта орналасқан.

## **α- адреномиметиктер: Мезатон, Нафтизин, Галазолин.**

- Әсері: артериялық қысымды жоғарылатады, сілемей қабықшаларды тарылтады (насморкта қолданылады).
- **Мезатон** тамырларды тарылтатын препарат. Гипотонияда, ринитте, конъюктивитте қолданылады. Кейде жергілікті анестетиктердің әсерін ұзарту үшін қолданар алдында 1-2 тамшы қосылады.
- **Нафтизин мен Галазолиннің** тамыр тарылтқыш әсері күштірек және ұзақтау. Мұрыннан сұйықтық бөлініп ісінуде, мұрын қабынуында мұрынмен демалуды жақсартуға қолданылады.
- **Клофелин** жүрек жиырылуын азайтып, бүйректен рениннің бөлінуін төмендетіп, диурезді жоғарлатады. Осы әсерден артериялық қысым төмендейді. Артериальды гипертензияда қолданылады.



- **$\beta_1$ - адреномиметиктер: Добутамин.** Миокардтың жиырылуын күшейтіп, гемодинамикалық әсер береді. Қан қысымы жоғары болып, тахикардиямен болған жүрек жеткіліксіздігінде қолданылады.
- **$\beta_1$  және  $\beta_2$  - адреномиметиктер: Изадрин, Орципреналин.** Жүрек жұмысын күшейтеді, бронхтарды, шеткері тамырларды кеңейтеді, қан қысымын төмендетеді. Бірақ тахикардия (минутына 120-130рет соғу), аритмия дамиды. Бронх демікпесінде қолданылады.

## **$\alpha$ және $\beta$ - адреномиметиктер: Адреналин, Норадреналин, Дофамин**

- **Адреналин** жүрек тоқтағанда, артериялық қысым төмендегенде, инсулиннің мөлшерін асырғанда, бронх демікпесінде және жергілікті анестетиктердің әсерін ұзарту үшін қолданылады.
- Қант диабетінде, артериальды гипертонияда қолдануға болмайды. Адреналин ішуге қолданғанда ыдырап кетеді, сондықтан оны парентеральды немесе жергілікті қолданады.
- **Норадреналин** қан қысымын жоғарылатуға гипотонияда қолданылатын тиімді препарат.
- **Дофамин** шок жағдайларында қолданылатын тиімді препарат. Дофамин тамырларды тарылтады, қан қысымын жоғарлатады, бүйрек тамырларын спазмаға әкеледі. Көп қан кетулерде қан көлемін толтырып барып қолдану ұсынылады. Қан көлемі жеткіліксіз уақытта қолданса шоктан өлімге әкеледі.

- Жанама әсерлері:  $\alpha$ - адреномиметиктердің әсерінен атеросклероз, жергілікті ұзақ уақыт қолданғанда сілемей қабаттардың атрофиясы, қоректенуінің төмендеуі байқалады.
- $\beta$  - адреномиметиктердің әсерінен аритмия, стенокардия, бұлшық еттерде тремор болуы мүмкін.
- Қарсы көрсеткіштері: ми және коронар тамырларының склерозы, артериальды гипертензия, гипертериоз, диабет.