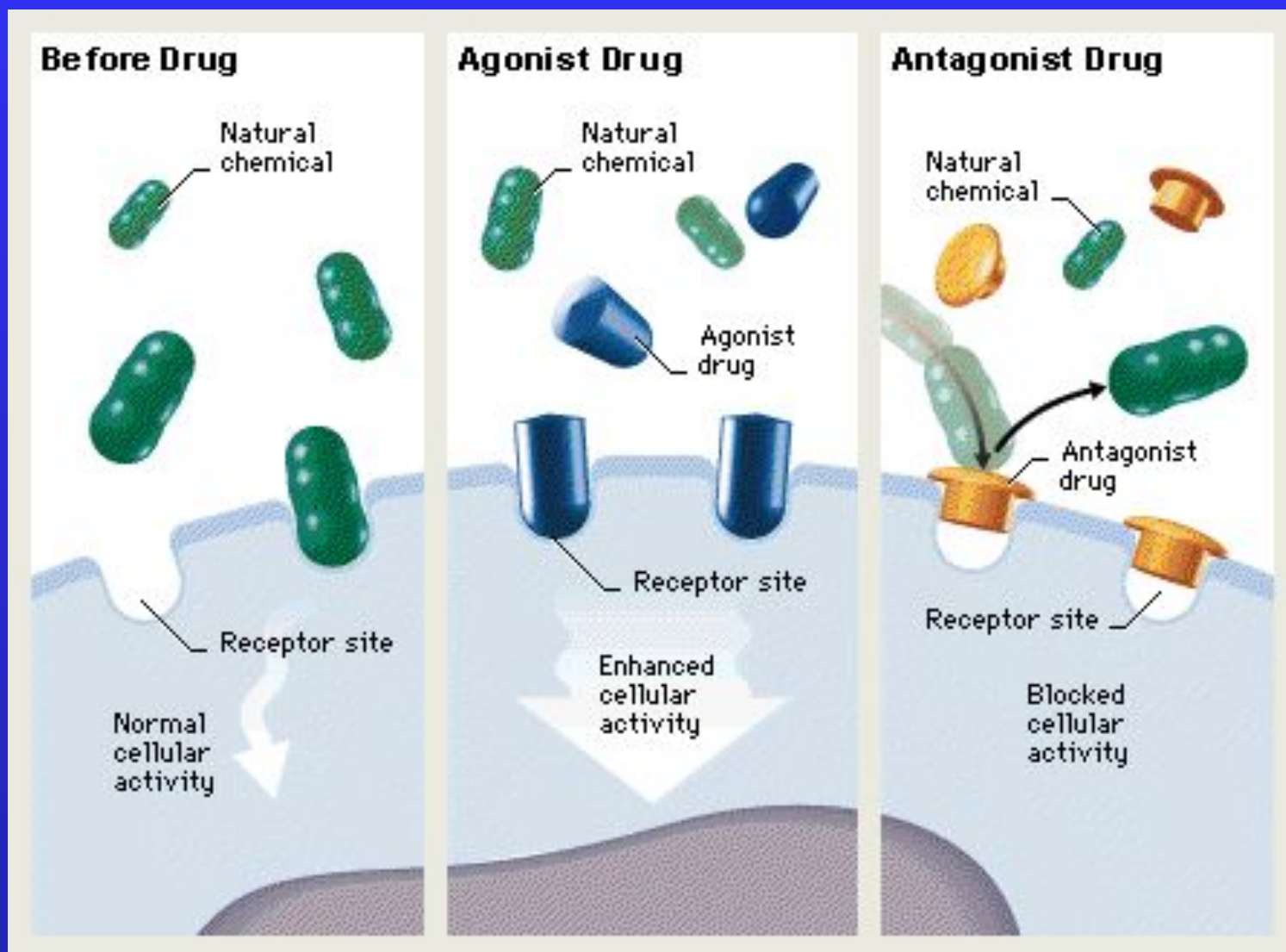


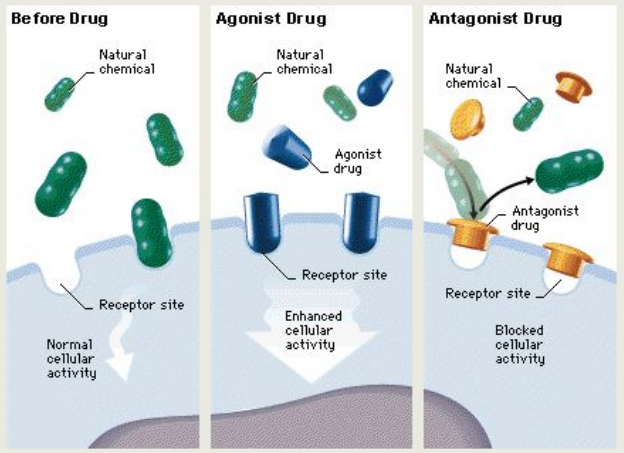
**Физиология  
и  
фармакология  
рецепторов**

## Препараты *регуляторного* действия:

- Ингибирование/индукция ферментов
- Воздействие на ионные потоки
- Воздействие на рецепторы

# Взаимодействие лиганда с рецептором





# Взаимодействие лиганда с рецептором

Модель кинетики взаимодействия по E.J. Ariens, A.J. Beld (1977)

Обозначим:

L – лиганд (любое вещ-во, способное связаться с рецептором);

R – рецептор в исходном состоянии;

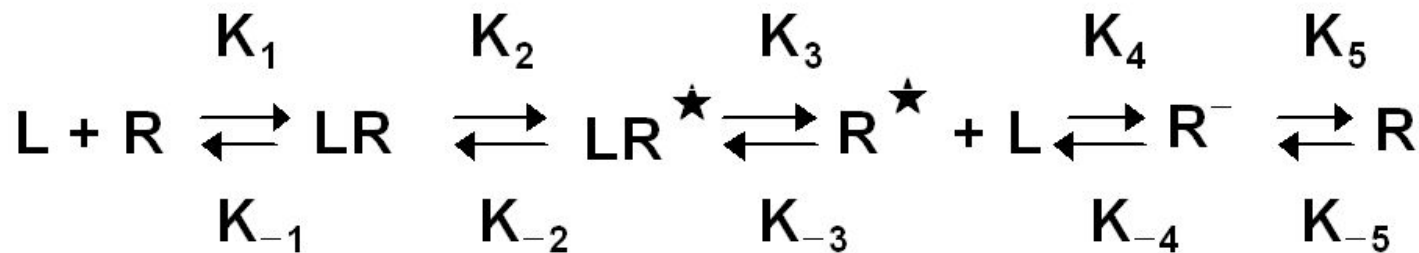
R<sup>★</sup> – рецептор в возбужденном состоянии;

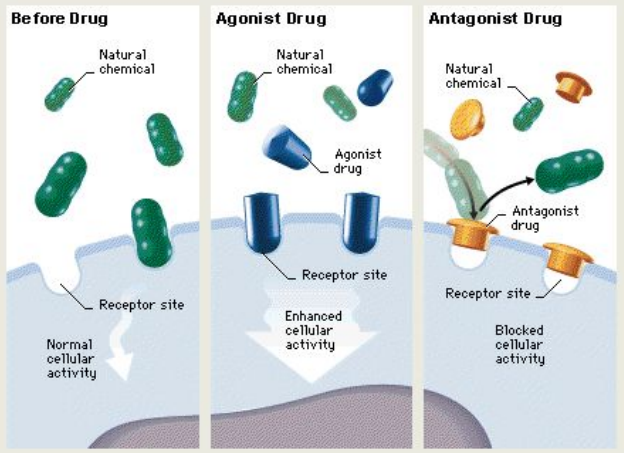
R<sup>-</sup> – рец-р в рефрактерном состоянии (десенситизация);

K<sub>x</sub> – константа скорости прямой реакции;

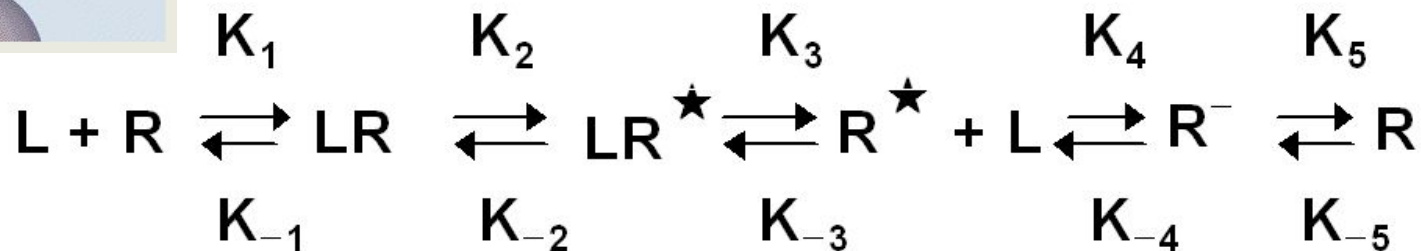
K<sub>-x</sub> – константа скорости обратной реакции

Тогда:





# Взаимодействие лиганда с рецептором



Свойства лиганда опеределяет только судьба лиганд-рецепторного комплекса LR:

$$K_2 \gg K_{-1}$$

$$K_2 \approx K_{-1}$$

$$K_2 \ll K_{-1}$$

$$K_2 = K_{-1} = 0$$

## РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ

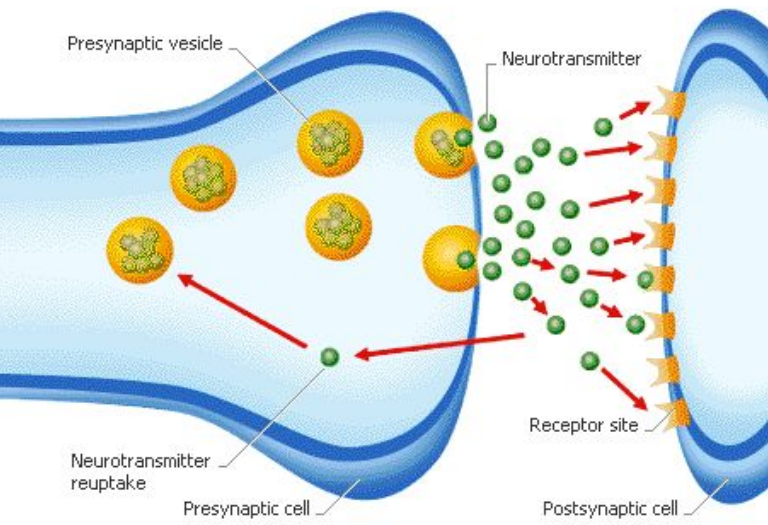
### По локализации:

- Иннервированные (*постсинаптические*)
- Неиннервированные (свободные), в т. ч. *пресинаптические*, которые, в свою очередь, делят на:
  - стимулирующие ( $\uparrow$  освобождение медиатора) –  $\alpha_1$ ,  $\beta$ , H
  - ингибирующие ( $\downarrow$  освобождение медиатора) –  $\alpha_2$ , DA<sub>2</sub>, M, опиатные.

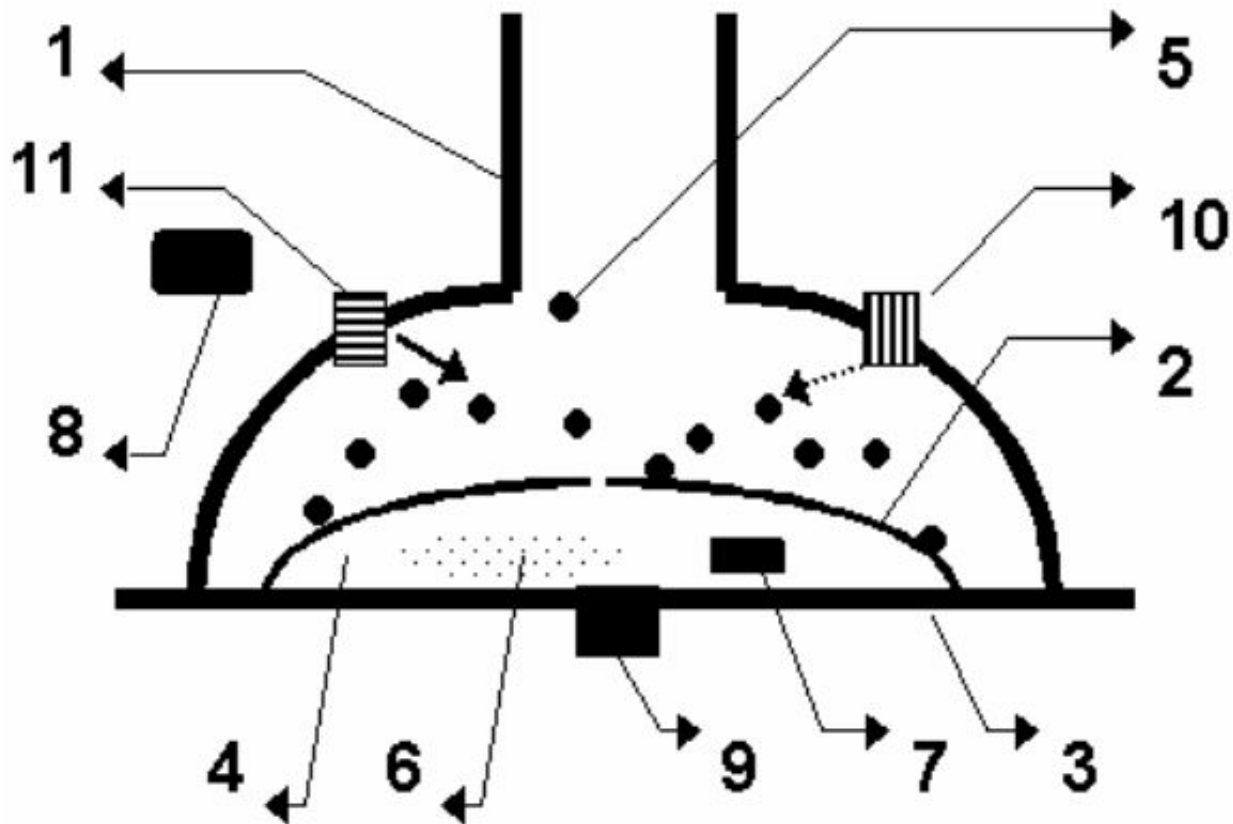
### По медиаторам:

- адренергические: типы  $\alpha$  (подтипы  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ ) и  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_3$ );
- холинергические: типы M (подтипы M<sub>1-5</sub>) и H (H<sub>M</sub> и H<sub>N</sub>);
- дофаминергические: типы D<sub>1-5</sub>;
- серотонинергические: типы 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub>;
- гистаминергические: типы H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> и H<sub>3</sub>;
- пуринергические: типы P<sub>1</sub> (A<sub>1</sub>, 2a, 2b, 3) и P<sub>2</sub> (P<sub>2</sub>X<sub>1-7</sub>, P<sub>2</sub>Y<sub>1-11</sub>);
- опиоидные: типы  $\Delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$  (подтипы  $\mu_1$  и  $\mu_2$ ),  $\sigma$  и  $\chi$ ;
- брадикининовые: типы V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub>;
- глюкагоновые (X-рецепторы);
- бензодиазепиновые;
- ГАМК-ергические;
- рецепторы ВАК (возбуждающих аминокислот, в т. ч. NMDA, AMPA, QA);
- рецепторы ВАПП (вазоактивных полипептидов, в т.ч.
  - ангиотензина-II AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub>,
  - вазопрессина V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub>,
  - эндотелина ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub> и др.)

*и многие пока неоткрытые...*



# Строение «типового» химического синапса

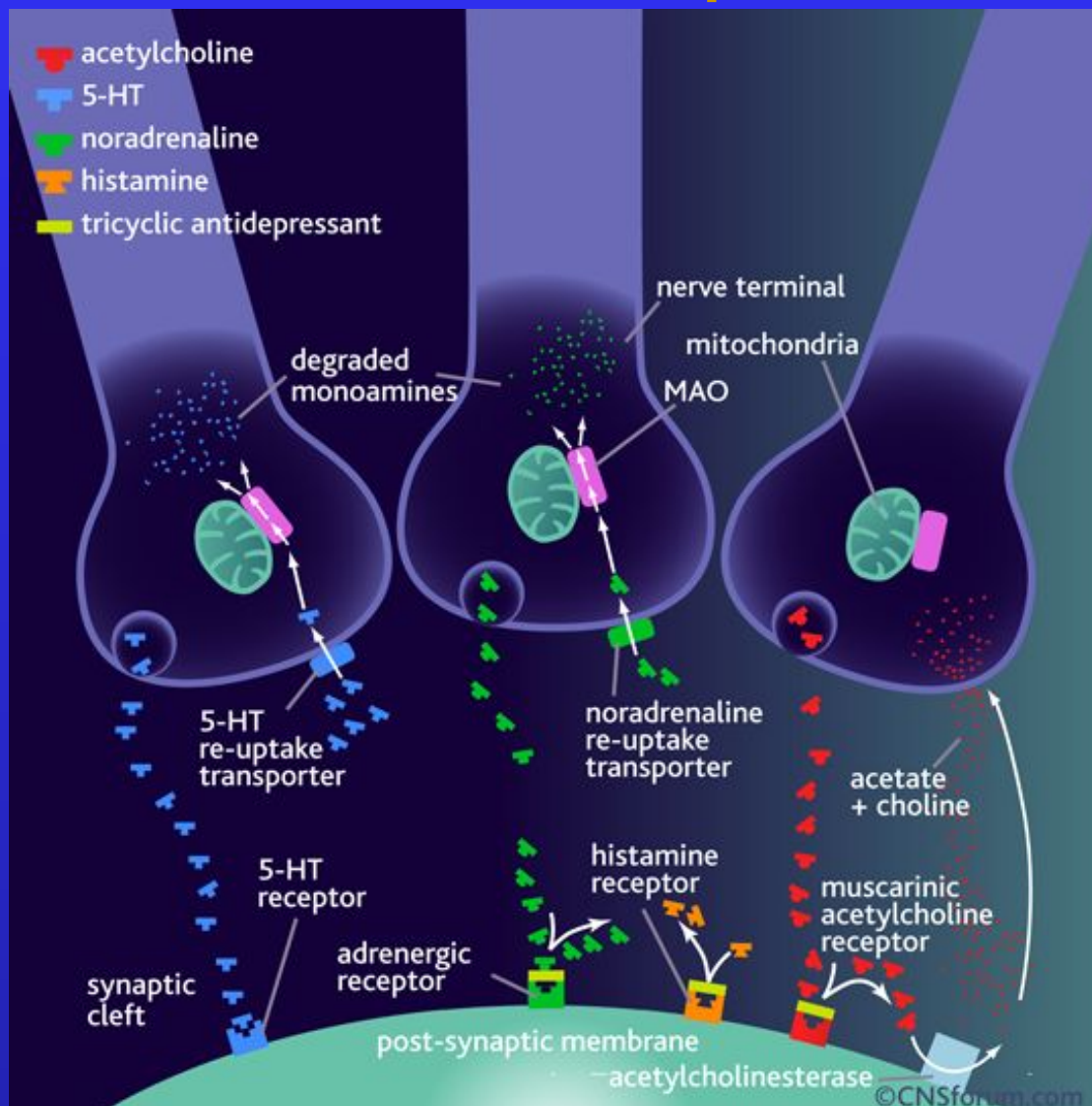


# Пресинаптические рецепторы: действие на освобождение медиатора

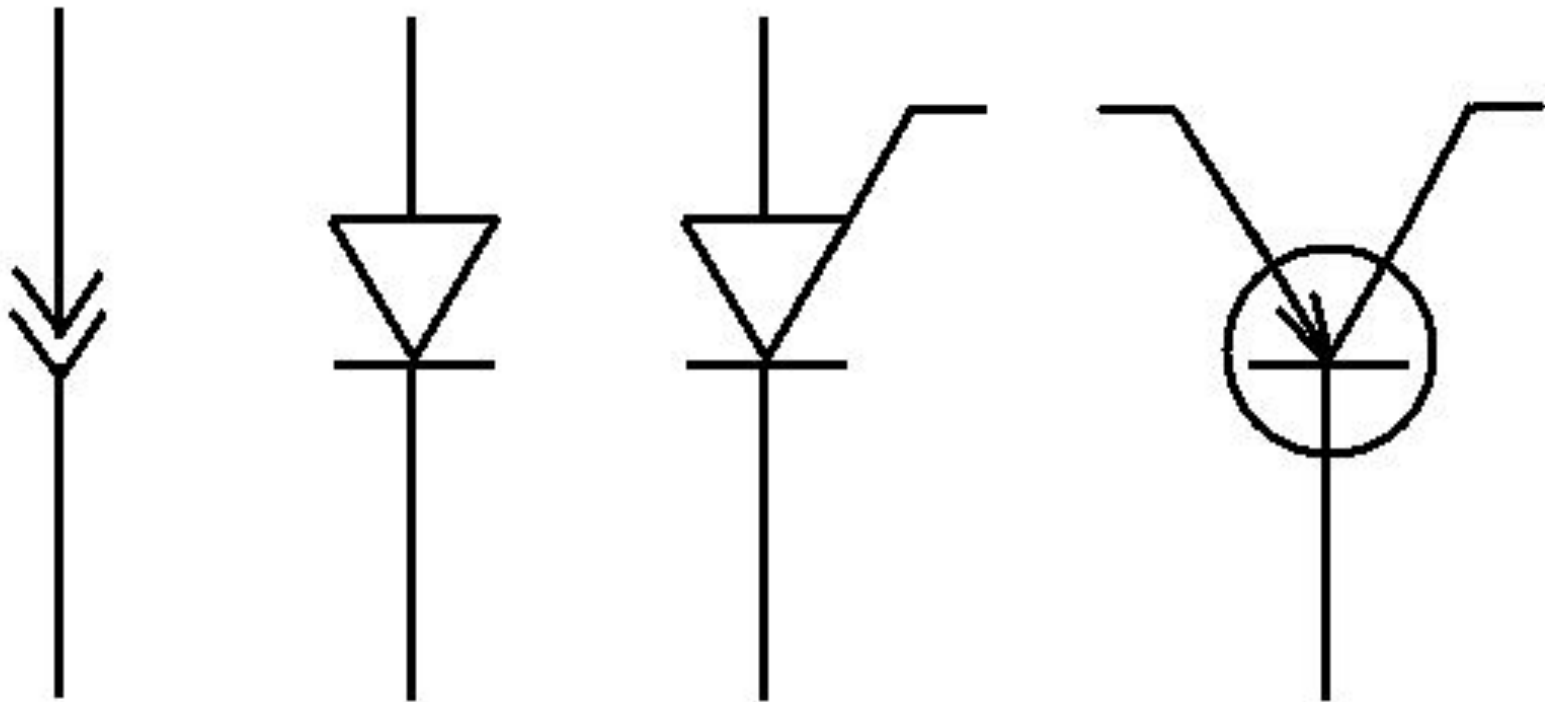
- Стимуляция:  $\alpha_1$  (в НМС),  $\beta_2$ , Н
- Угнетение:  $\alpha_1$  (в ВГ),  $\alpha_2$ ,  $D_2$ , М,  
опиатные

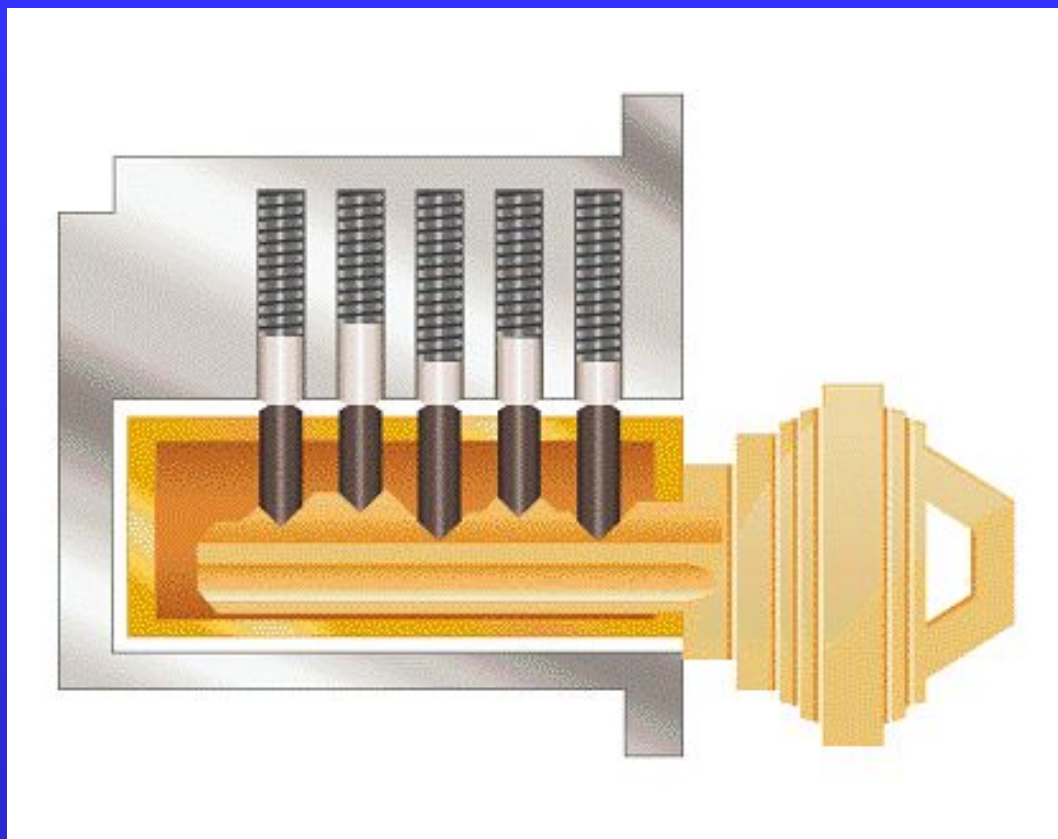


# Пресинаптические рецепторы: действие на обратный захват медиатора



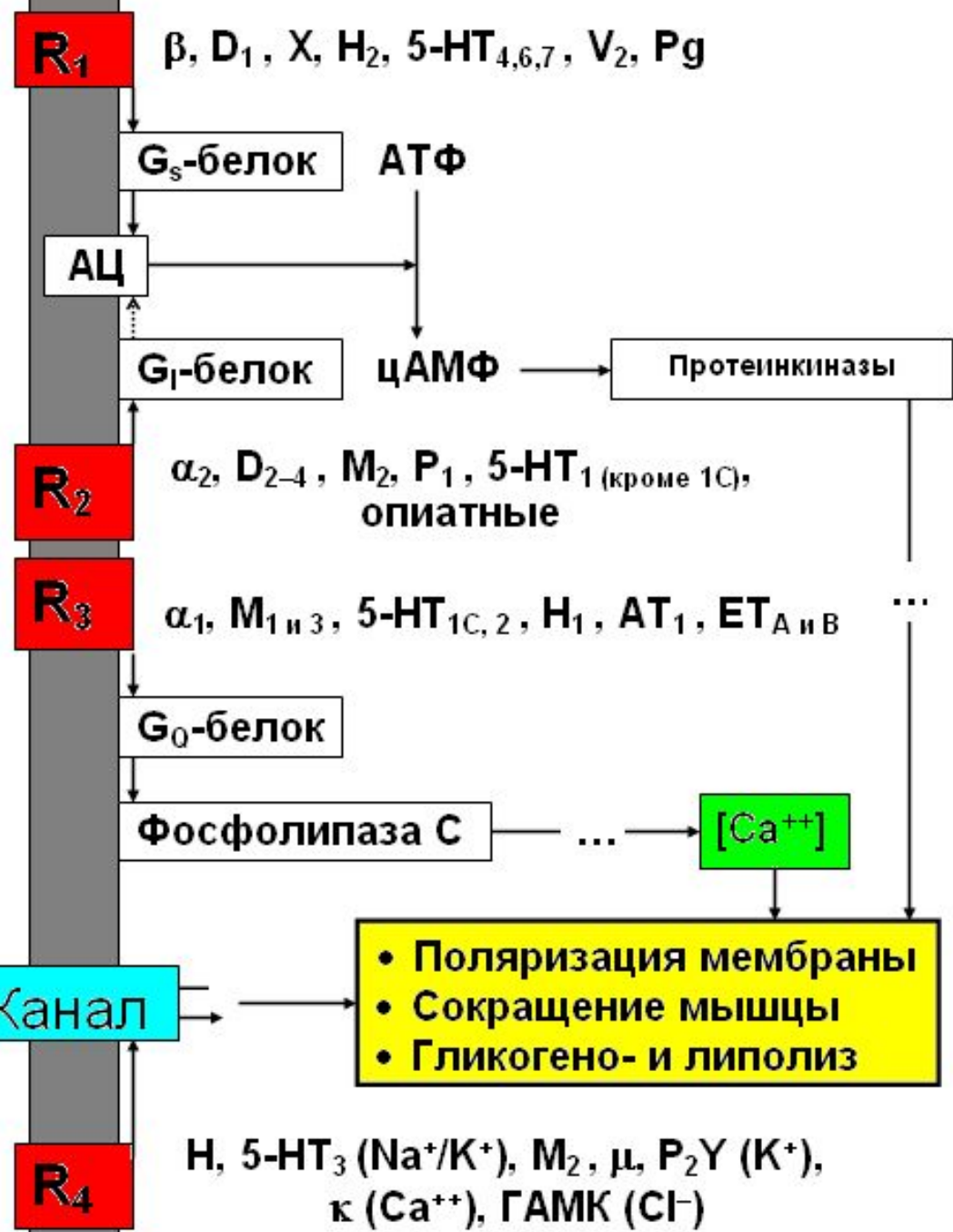
# Синапсы и их аналоги:



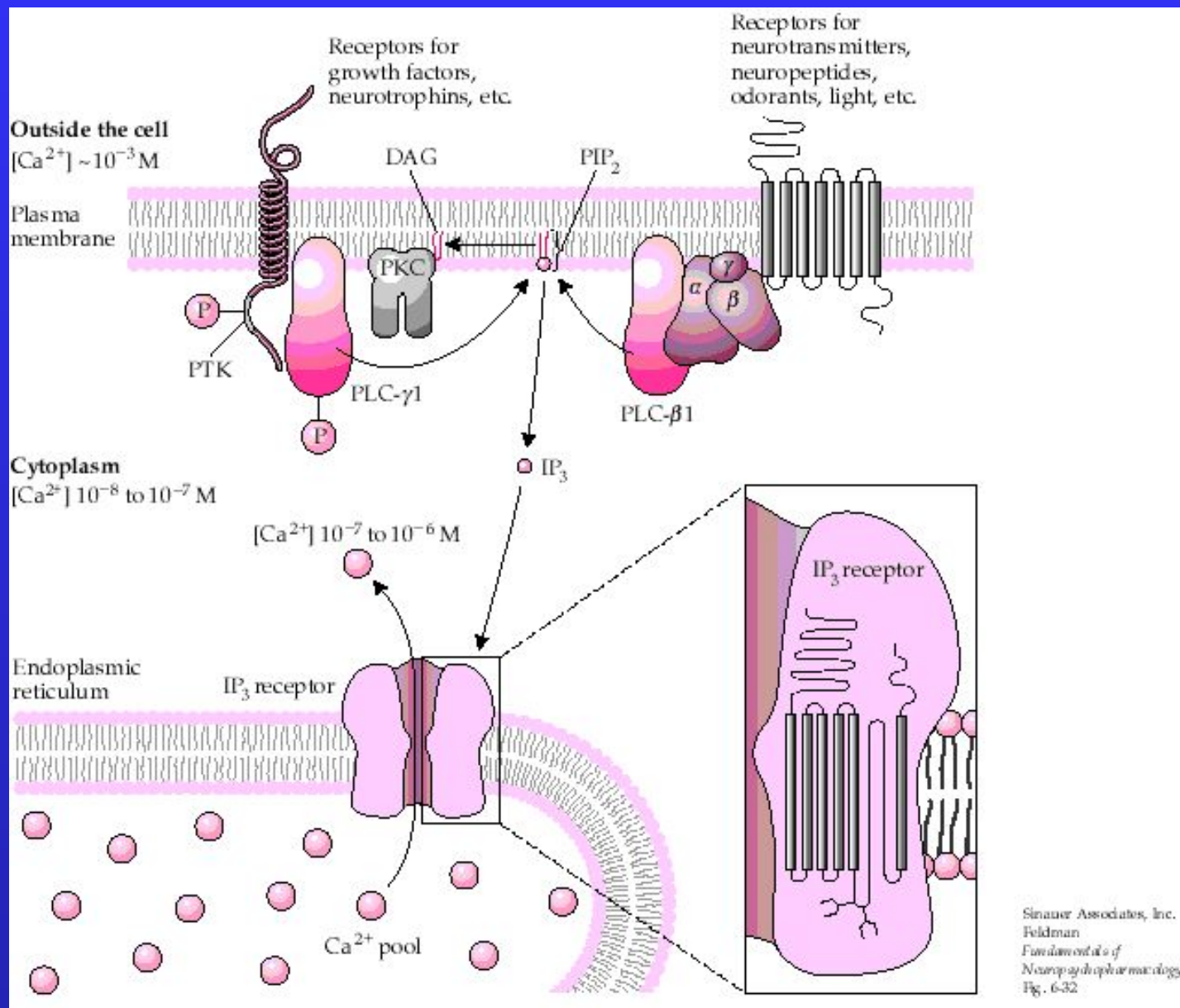


Насколько «замки и ключи»  
взаимно специфичны?...

# Главные механизмы действия рецепторов

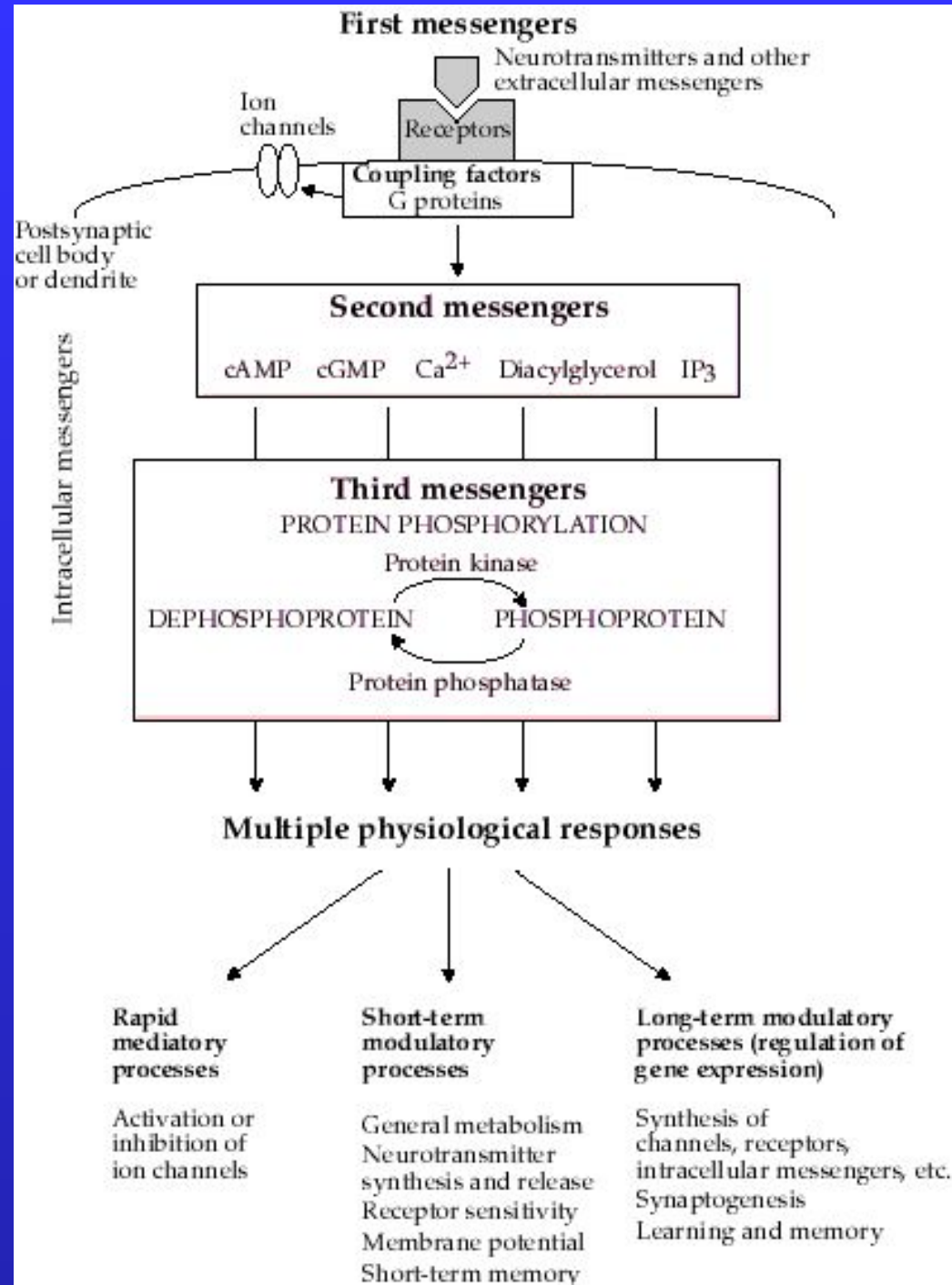


# Фосфолипазный механизм

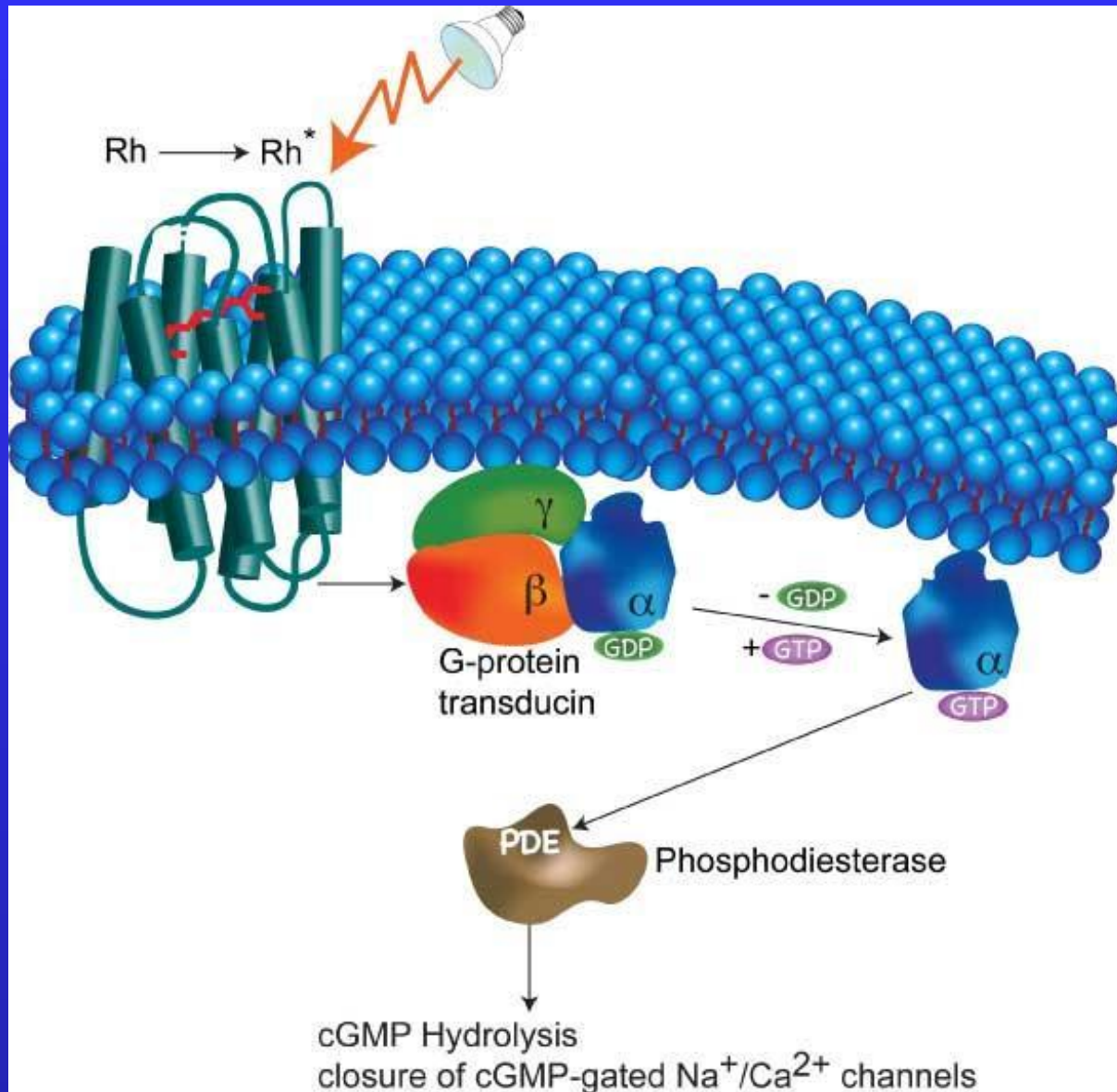




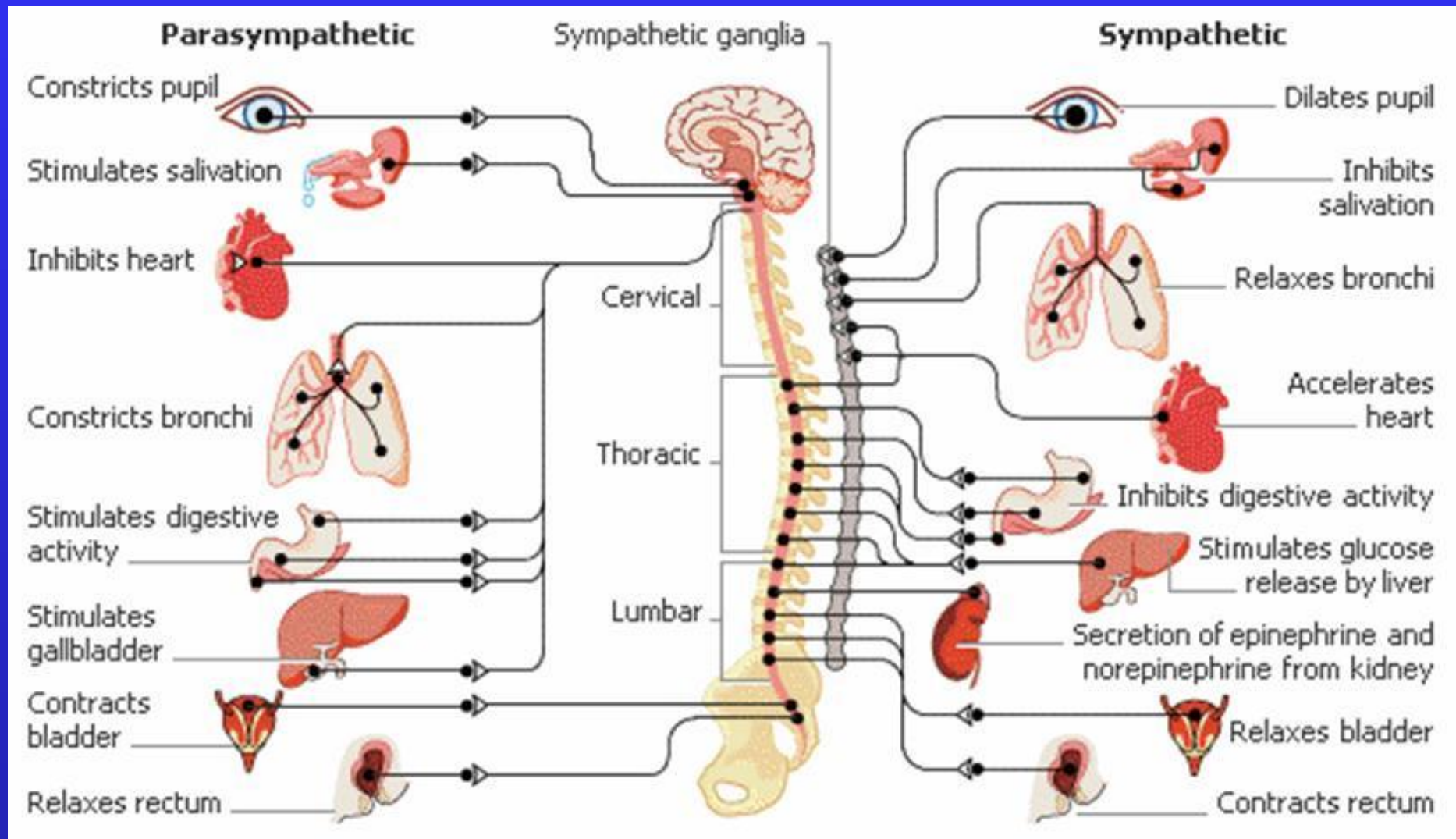
# Signal transduction



# Signal transduction



# Вегетативная нервная система





# Вегетативная нервная система

ОТДЕЛ	1-й нейрон → 2-й нейрон	2-й нейрон → эффектор
Симпатический	Вегетативные ганглии: Н	Интрамурально: $\alpha_1, \beta_1$
Парасимпатический	Интрамурально: Н	Интрамурально: М
Метасимпатический	Интрамурально: $\alpha, М, Н$	Интрамурально: А, 5-НТ

# M-холинорецепторы

Эффекты:

$M_1$ : ЦНС, усиление моторики ЖКТ

$M_2$ : (-) хроно- и дромотропный  
эффекты

$M_3$ : миоз, усиление секреции, спазм  
гладких мышц, релаксация  
сфинктеров

$M_4, M_5$ : ЦНС

# M-ХОЛИНОЛИТИКИ

Неселективные блокаторы ( $M_1 = M_2 = M_3$ ):

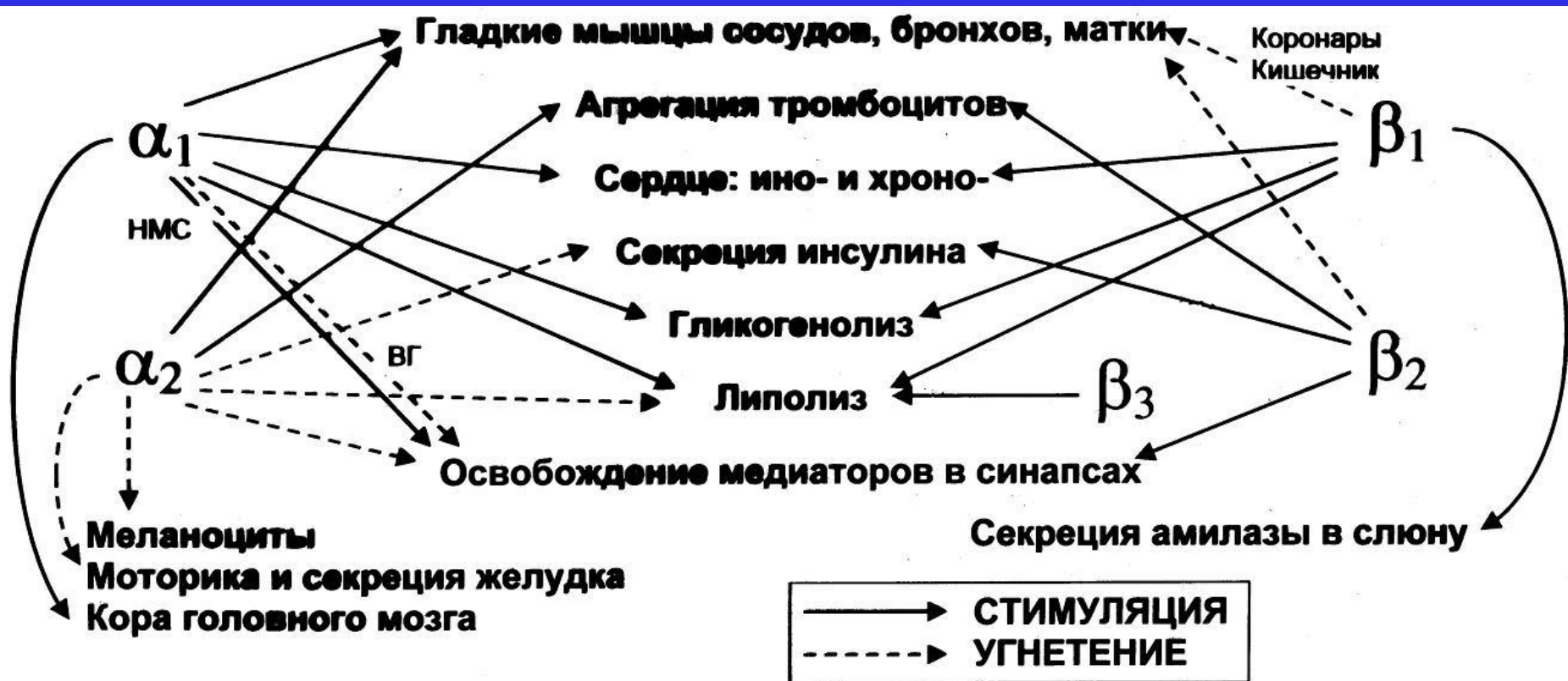
Препарат	Длит. эффекта	Центр. эффект	Дозы (в/в)
Атропин	15-20 мин	Возбужд.	10-20 мкг/кг
Метацин	15-20 мин	Нет	10-20 мкг/кг
Скополамин	20-30 мин	Седация	5-10 мкг/кг
Гликопирролат	До 2 ч	Нет	4 мкг/кг

Пирензепин (гастрозепин):  $M_3 > M_2 > M_1$

# М-холинолитики: противопоказания

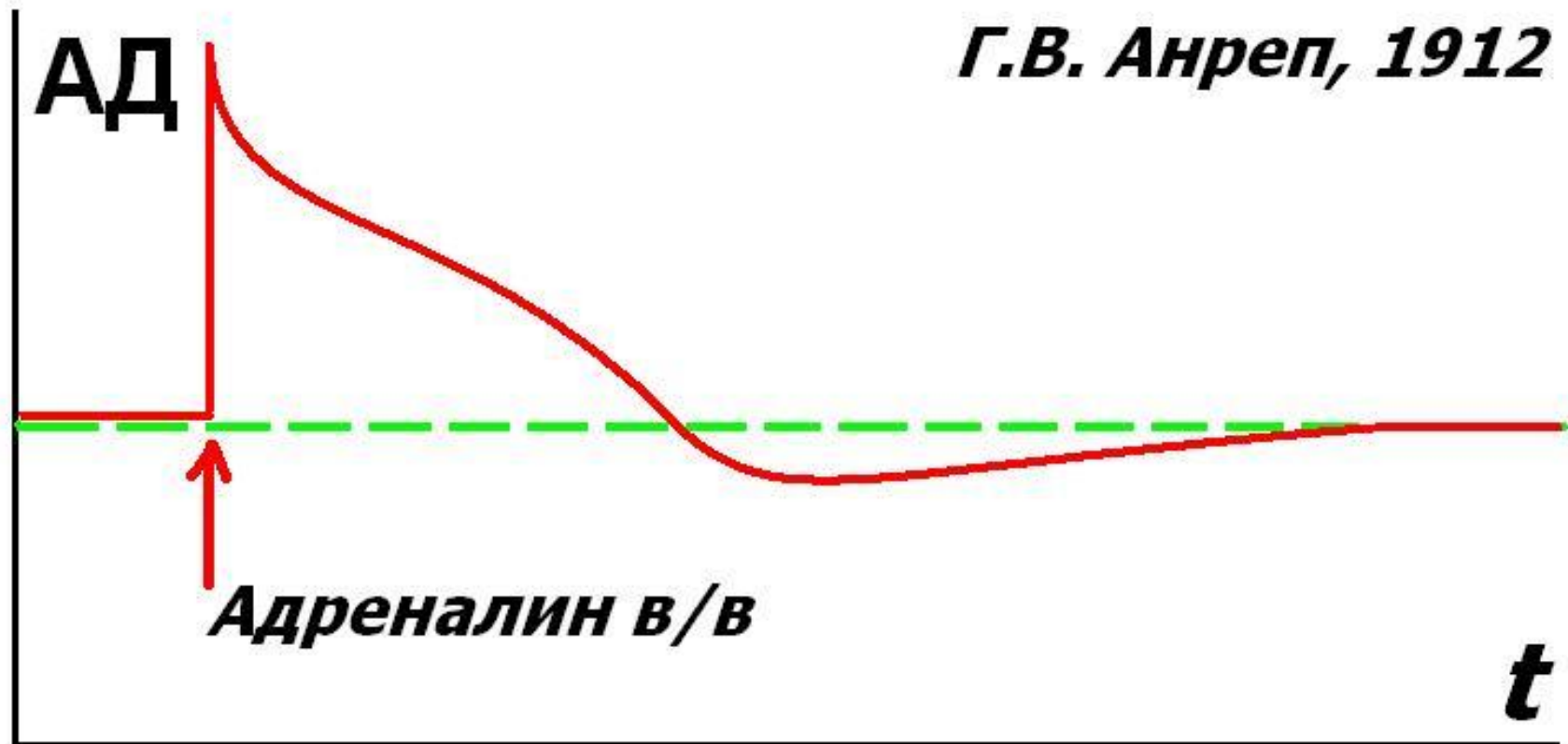
- ИБС
- Тахикардии
- Гиперпирексия
- Глаукома
- Муковисцидоз

# Адренорецепторы: эффекты возбуждения



По О.М. Авакяну, 1988

# Адренорецепторы: эффекты возбуждения



# Адренорецепторы: эффекты возбуждения

ПРЕПАРАТ	ТЕМП ВВЕДЕНИЯ, мкг/кг в мин	
	α-темп	β-темп
Дофамин	10-50	1-8
Адреналин	0,5-40	0,002-0,3
Норадреналин	1-5	0,02-0,15

Универсализм или специализация?...

# РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

- D<sub>1</sub> (DA<sub>1</sub>, δ<sub>1</sub>) – в сосудах:**
- коронарных
  - мозговых
  - брыжеечных
  - почечных

Расширяют эти сосуды

**D<sub>2</sub> (DA<sub>2</sub>, δ<sub>2</sub>) – угнетающие пресинаптические в адренергических нейронах:**

- коры головного мозга
- полосатого тела
- вегетативных ганглиев
- рвотной триггерной зоны
- передней доли гипофиза (↓)

ШИЗОФРЕНИЯ

ПАРКИНСОНИЗМ



# РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

## ДА- агонисты:

- Циклодол
- Бипериден (акинетон) (40 мг/кг)
- Амантадин (РК-Merz)
- Апоморфин
- Бромокриптин (парлодел)
- Фенфлурамин (минифаж)

# РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

## ДА- антагонисты:

- Самые универсальные - нейрорептики
- Фенотиазины и бутирофеноны
- ДА<sub>2</sub>-антагонисты:
  - Метоклопрамид (церукал)
  - Сульпирид (эглонил)

# РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

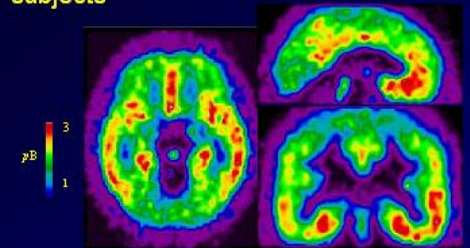
(5, 5T, 5-OT, 5-HT)

**Старая классификация по блокаторам: типы D-, M- и T-.  
Сегодня: 7 типов (5-HT<sub>1-7</sub>) и 12 подтипов.**

- Ноцицепция
- Тонус сосудов
- Настроение
- Рвота (5-HT<sub>3</sub>)

# РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

PET-Image with 5HT<sub>1A</sub> receptor ligand [<sup>11</sup>C]WAY-100635 in 12 healthy elderly subjects



СИОЗС - антидепрессанты

Антагонисты 5-НТ в ЦНС – нейролептики и бензодиазепины

“D”-блокаторы: противомигренозные средства (суматриптан, лизурид)

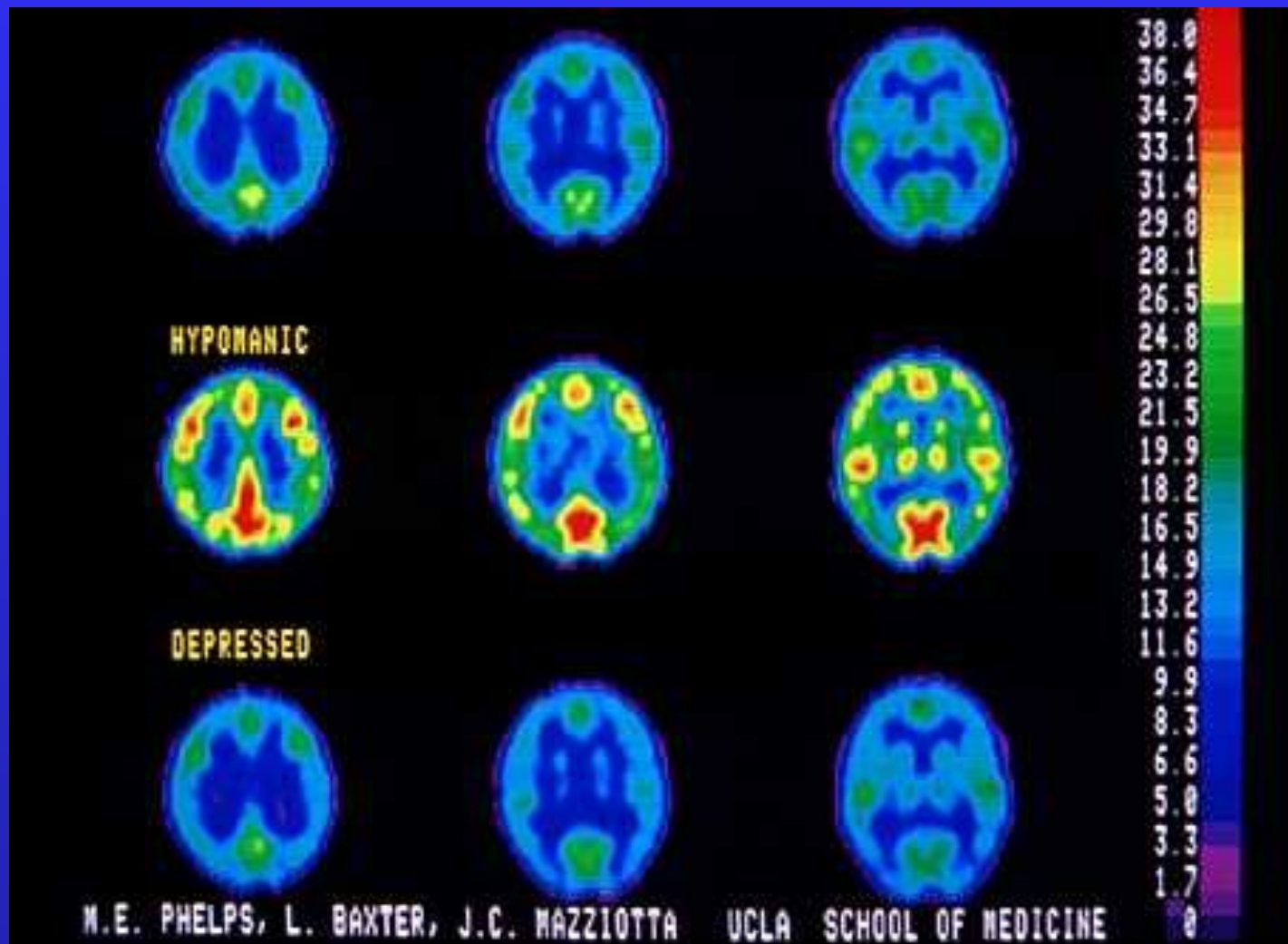
5-НТ<sub>3</sub>-блокаторы – противорвотные (без седации!):

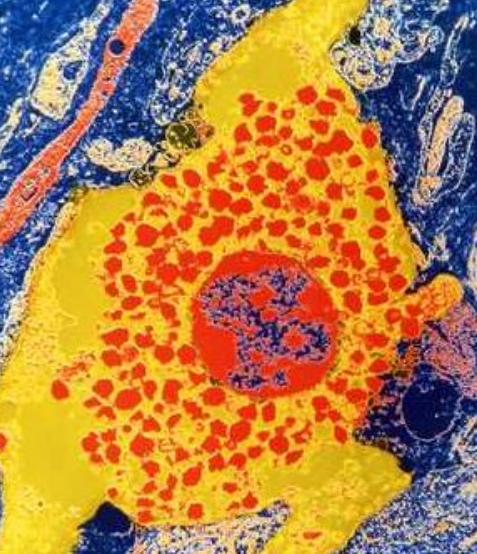
- Ондансетрон (зофран): 150 мкг/кг
- Гранисетрон: 10-40 мкг/кг

Трамадол: слабый опиоид, снижает выброс и обратный захват 5-НТ

# РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

(5, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>)





# РЕЦЕПТОРЫ ГИСТАМИНА

$H_1$  – ГМ сосудов  $\rightarrow$   $\uparrow$  проницаемости

$H_2$  – ГМ сосудов  $\rightarrow$  вазодилатация

$H_2$  – стенка желудка  $\rightarrow$   $\uparrow$  секреции  $H^+$

• ГМ бронхов:  $H_1$  – констрикция,  $H_2$  – дилатация

• Ц/х  $P_{450}$ :  $H_1$  – индукция,  $H_2$  – ингибирование

**Зачем?... – «КРАНЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ» (H. Laborit)**

$H_3$  – адрено- и серотонинергические нейроны ЦНС





# РЕЦЕПТОРЫ ГИСТАМИНА

**H-гистаминомиметик: бетагистин (бетасерк)**

**H<sub>1</sub>-гистаминолитики:**

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ!**

- Обычно также **ДА-** и **М-холинолитики**
- Дают местную анестезию
- Могут освобождать гистамин!
- Самый *сильный*: дипразин (до 1 мг/кг·сут в/в)
- Самый *удобный*: тавегил (до 0,025 мг/кг·сут в/в)

**H<sub>2</sub>-гистаминолитики:**

**ПЕЧЕНЬ!**

- I поколение: Циметидин (до 20 мг/кг·сут в/в)
- II: Ранитидин (зантак) (до 6 мг/кг·сут в/в)
- III: Фамотидин (квamatел) (до 4 мг/кг·сут в/в)
- III: Низатидин – нет парентеральной формы!

**NB! Сочетать H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-блокаторы!**

# РЕЦЕПТОРЫ ВАПП

- Констрикторы:**
- Ангиотензин II ( $AT_1$ )
  - Вазопрессин ( $V_1$ )
  - Эндотелин ( $ET_A$ )
  - Брадикинин ( $B_2$ : венулы)

- Дилататоры:**
- ВИП (?)
  - Брадикинин ( $B_1$ : артериолы)
  - Субстанция P (?)
  - Нейротензин (?)
  - Кокальцигенин (?)
  - Нейропептид Y
  - МСМ ( $\approx 5$ кДа)?



# РЕЦЕПТОРЫ ВАПП

## РЕЦЕПТОРЫ ВАЗОПРЕССИНА

**V<sub>1</sub> – сосудосуживающее действие**

**V<sub>2</sub> – антидиуретическое действие**

**Вазопрессин (питрессин): 40 ЕД в/в однократно**

## ДИЛАТАТОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ВАПП

**Блокатор – налоксон: 0,4 мг в/в (≤ 20 мг USP)**

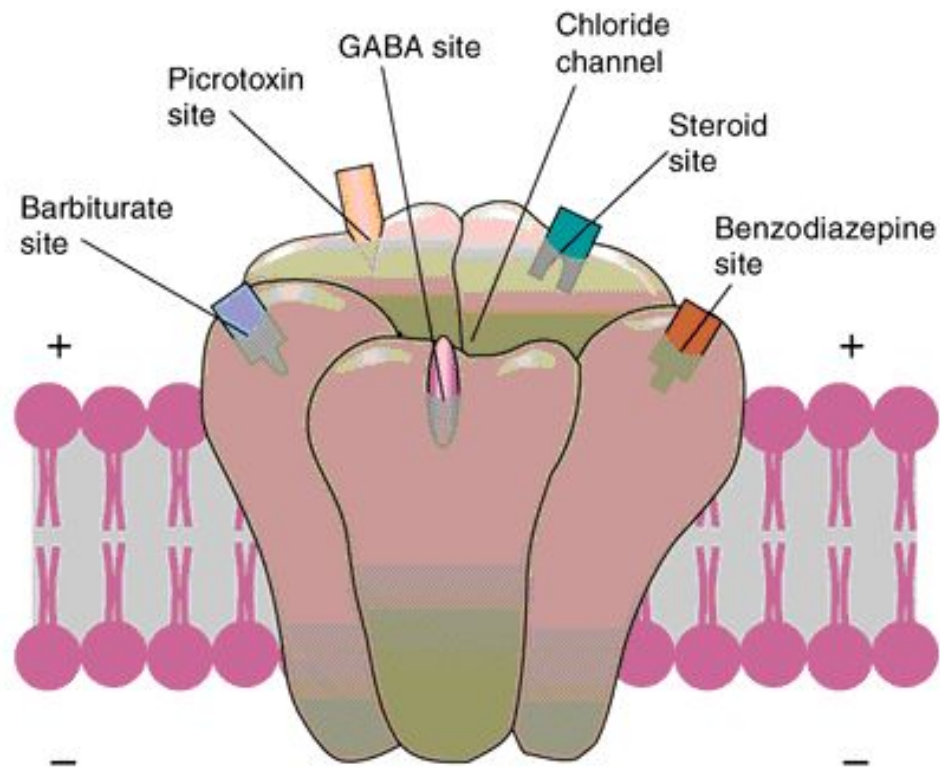
## ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Тип	Локализация	Действие
$\mu$	Периферия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналгезия</li> <li>• Действие на ЖКТ</li> <li>• Прурит (зуд)</li> </ul>
$\mu_1$	Супраспинальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналгезия</li> <li>• Действие на ССС</li> <li>• Ригидность мышц</li> <li>• <math>\uparrow</math> секреции пролактина</li> </ul>
$\mu_2$	Спинальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналгезия</li> <li>• Депрессия дыхания</li> <li>• Действие на ЖКТ</li> <li>• Эйфория, зависимость</li> </ul>
$\kappa$	Супраспинальная Спинальная Периферическая	Седация $\downarrow$ выброса АДГ Аналгезия
$\delta$	Супраспинальная Спинальная Периферическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Действия на ЖКТ</li> <li>• Модуляция <math>\mu</math>-эффектов</li> </ul>
$\sigma$	Супраспинальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимуляция дыхания</li> <li>• Эйфория</li> <li>• Галлюцинации</li> </ul>
$\epsilon?$ $\chi?$	? ?	Миоз? Тошнота и рвота?

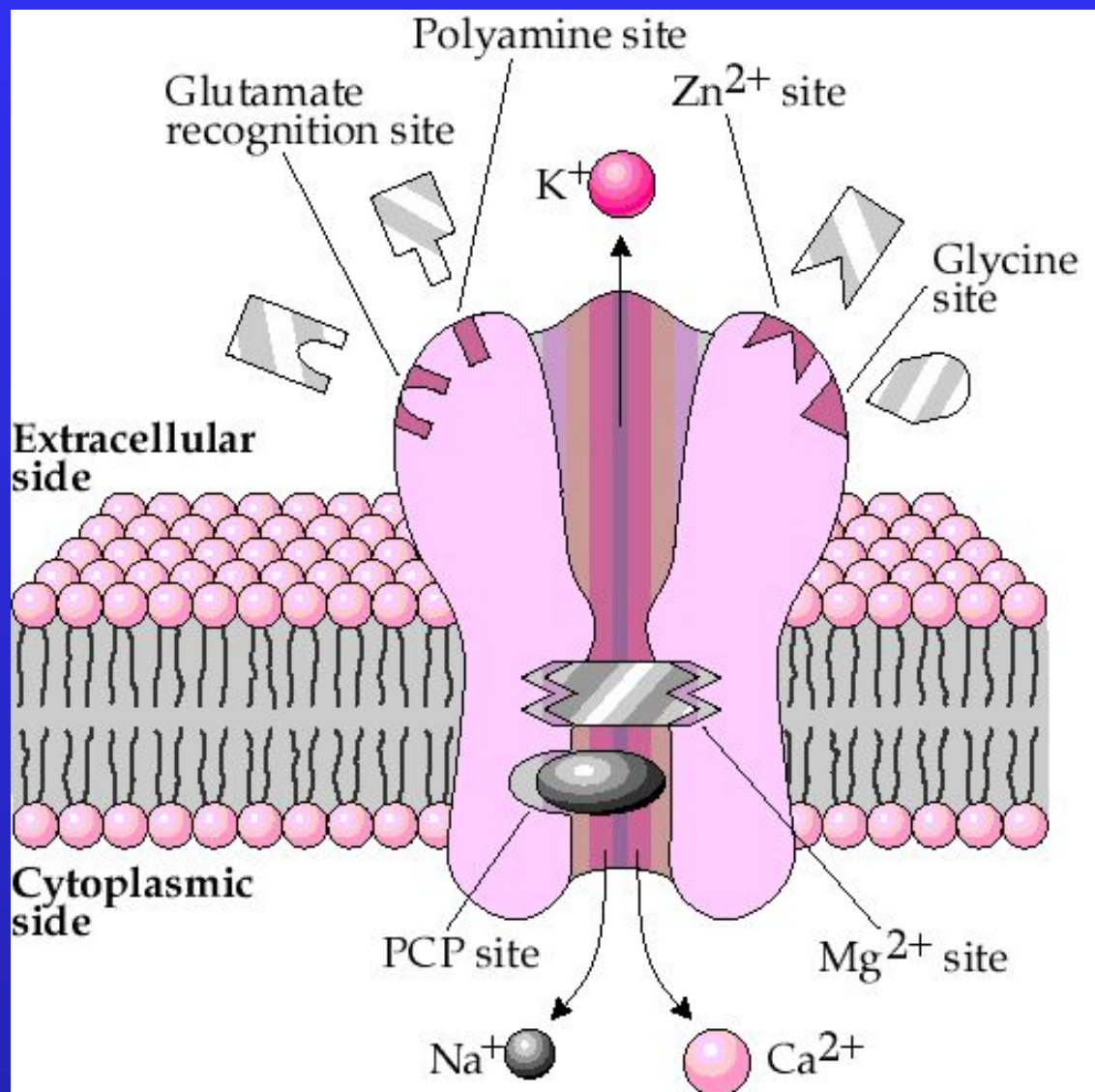
(Nach M. Heck, M. Fresenius, 1998, mit abb.)

# КОМПЛЕКС ХЛОРИДНОГО КАНАЛА

## ► Schematic Illustration of a GABA<sub>A</sub> Receptor, with Its Binding Sites



# КОМПЛЕКС $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ / $\text{K}^+$ КАНАЛА



ВОПРОСЫ ?...