

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России  
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

# СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

д.м.н. Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург, 2015

ЭФФЕРЕНТНАЯ ИННЕРВАЦИЯ  
(эффекторная, нисходящая)

СОМАТИЧЕСКАЯ  
(Скелетные мышцы)

ВЕГЕТАТИВНАЯ  
(Внутренние органы)

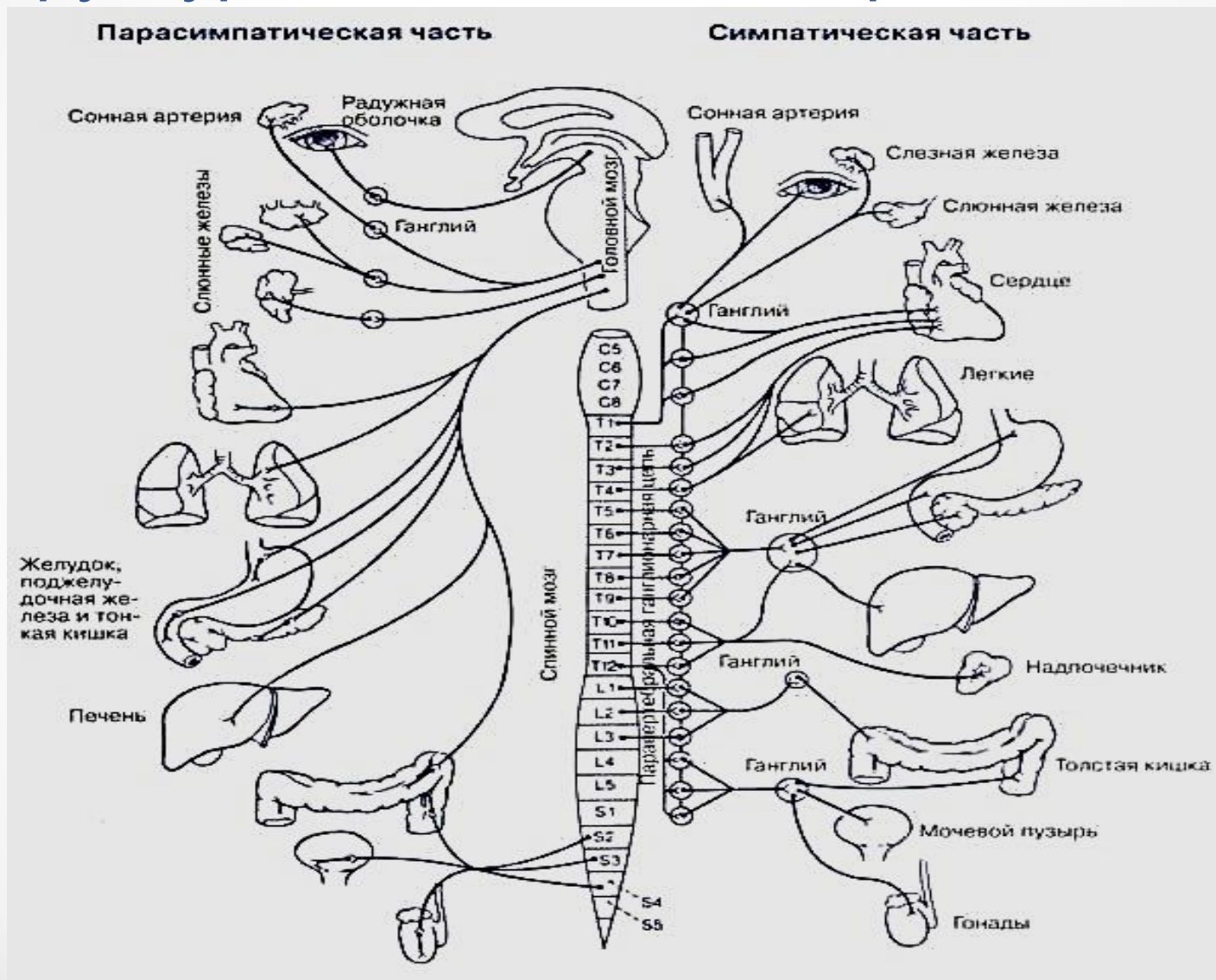
Симпатическа  
я

Парасимпатическа  
я

# Вегетативная нервная система

Часть общей НС, которая регулирует деятельность внутренних органов, просвет сосудов, обмен веществ, обеспечивая гомеостаз и адаптацию организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды

# Структура вегетативной нервной системы



# Основные функции ВНС

- 1) Поддержание постоянства внутренней среды организма:
  - а) Прямое влияние вегетативных волокон на различные ткани – обеспечивают постоянство химического состава
  - б) Опосредованное влияние вегетативных волокон через эндокринные органы
- 2) Обеспечение приспособительных реакций в условиях повышенной функциональной активности, в том числе при стрессе

- Вегетативные волокна (преимущественно симпатического отдела) обеспечивают механизм аварийного регулирования, временного выведения гомеостатических параметров за пределы функциональной нормы с тем, чтобы обеспечить поддержание работы того или иного органа и благодаря этой функции повышается устойчивость организма к действию экстремальных факторов

# Центральные механизмы регуляции вегетативных функций

## 1. Спинальный уровень

Преганглионарные вегетативные нейроны в мелкоклеточных ядрах спинного мозга (интермедиалатеральные ядра боковых рогов спинного мозга)

## 2. Стволовой уровень

Вегетативные центры продолговатого мозга, варолиева моста и среднего мозга

Локализация центров:

- Продолговатый мозг: сосудодвигательный, регуляции сердечной деятельности – регуляция кровообращения (также нейроны данного центра обнаружены и в мосту), дыхательный центр – регуляция частоты и глубины дыхания.
- Мочеиспускания (мост)
- Слюноотделения (продолговатый мозг, мост)
- Центр, регулирующий деятельность желез желудка и кишечника (продолговатый мозг)
- Слезотделения (средний мозг)

# Центральные механизмы регуляции вегетативных функций

## 3. Гипоталамический уровень

В передних ядрах гипоталамуса центры парасимпатической регуляции висцеральных функций. Возбуждение этих ядер приводит к сужению зрачков, снижению АД и сердечной деятельности, повышению секреции желез ЖКТ

Задние ядра гипоталамуса - симпатическая регуляция. Их стимуляция приводит к противоположным эффектам: расширение зрачка, повышение АД

Средний отдел гипоталамуса - регуляция обмена веществ, центры врожденных форм поведения, связанные с чувством голода, жажды, центр терморегуляции

На уровне промежуточного мозга сходятся регулирующие влияния висцеральных и поведенческих функций

## 4. Кора больших полушарий

Лобные доли: центры, обеспечивающие произвольную регуляцию дыхания. Условно-рефлекторное влияние на кровообращение, пищеварение, эндокринные механизмы



# Трехнейронная рефлекторная дуга

## безусловного вегетативного рефлекса

Замыкается в пределах спинного мозга или стволового отдела головного мозга

Первый нейрон - рецепторная клетка, тело располагается в спинномозговом узле или гомологичном ему краниальном чувствительном узле какого-либо из черепных нервов (V, VII, IX, X пары);

- Второй нейрон - ассоциативная клетка одного из вегетативных ядер спинного мозга или вегетативных ядер ствола мозга. Аксон второго нейрона всегда выходит на периферию, за пределы спинного или головного мозга
- Третий нейрон - эффекторный, который всегда находится за пределами ЦНС, на периферии, располагается в паравертебральных или превертебральных узлах СНС или в интрамуральных парасимпатических узлах внутренних органов или в парасимпатических краниальных узлах. Аксон заканчивается в рабочем органе, которым является гладкая мышца, сердечная мышца или железа

# Узлы ВНС

1. Первая группа- околопозвоночные (паравертебральные), образуют симпатический ствол, расположенный по сторонам от позвоночного столба, наиболее приближены к спинному мозгу максимально удалены от рабочего органа;
2. Вторая группа - предпозвоночные (превертебральные), расположены впереди позвоночного столба, узлы сплетений (чревные, верхний и нижний брыжеечные узлы, входящие также в состав СНС), удалены на значительное расстояние от рабочего органа;
3. Третья группа - конечные (терминальные) узлы (околоорганные и внутриорганные)

# Узлы ВНС

Околоорганные узлы мелкие, лежат около органа.

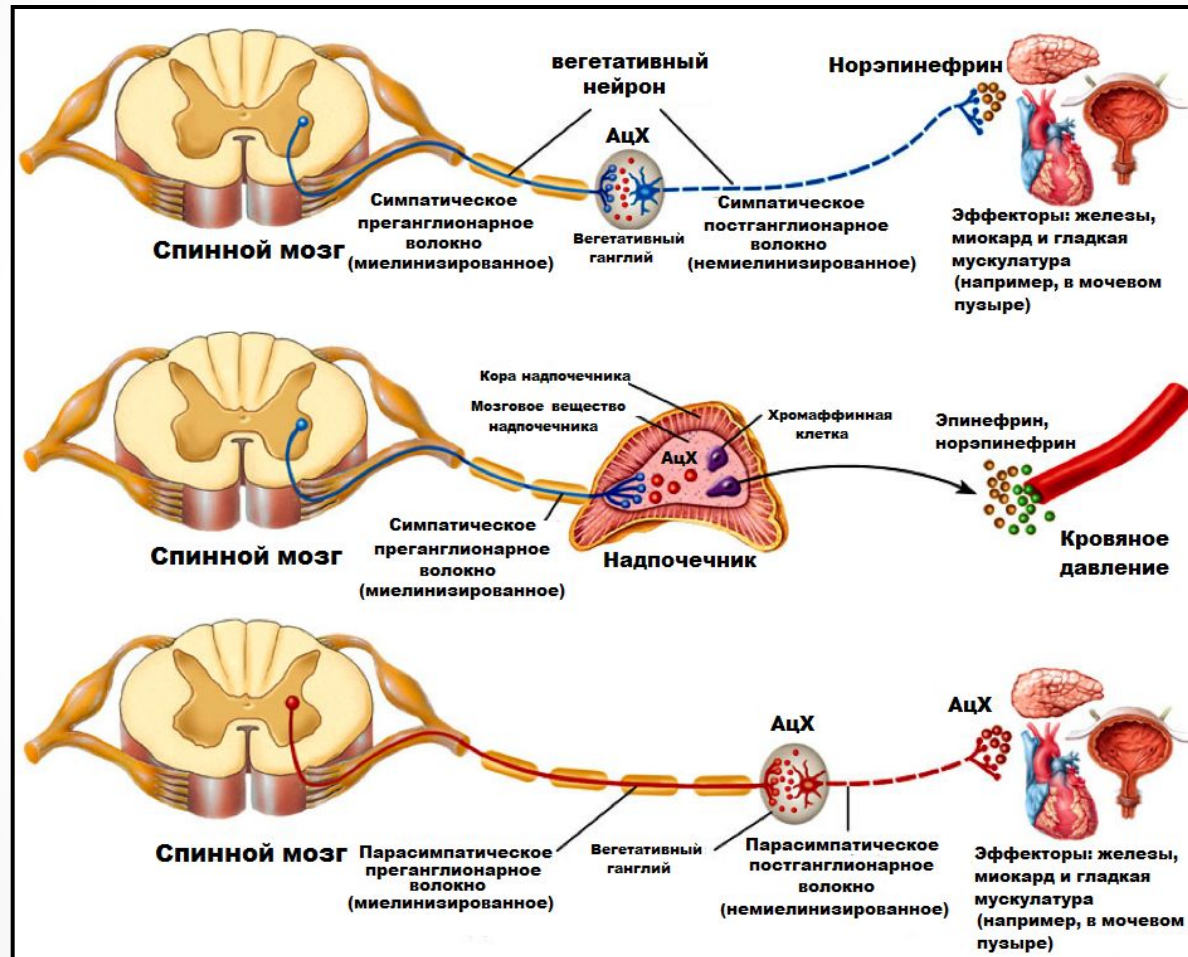
Парасимпатическая часть ВНС

Внутриорганные (интрамуральные) узлы мелкие, многочисленные, располагаются в толще стенок полых внутренних органов (по ходу пищеварительного тракта, матки, мочевого пузыря, крупных кровеносных сосудов, в сердце).

Для узлов, расположенных в толще паренхиматозных органов (печень, селезенка и т.д.), чаще употребляют термин внутриорганные узлы.

Внутриорганные узлы непосредственно приближены к рабочему органу и удалены на максимальное расстояние от мозгового ствола и спинного мозга. Различная степень удаленности вегетативных узлов от спинного мозга или мозгового ствола, с одной стороны, и рабочего органа, с другой, сказывается на длине преузловых (преганглионарных) и послеузловых (постганглионарных) волокон

# Схема строения различных путей ВНС



Орган-мишень, его функции	Парасимпатический отдел ВНС	Симпатический отдел ВНС
<b>Сердце:</b> – частота сокращений – сила сокращений – проводимость	Снижается Уменьшается Замедляется	Повышается Повышается Улучшается
<b>Сосуды:</b> – сердца, мозга, легких – скелетных мышц – кожи и ПЖК – органов брюшной полости	Расширяются Расширяются Не иннервируются Не иннервируются	Суживаются Суживаются Суживаются Суживаются
<b>Бронхи:</b> – тонус гладких мышц – секреция желез	Повышается Повышается	Снижается Снижается
<b>ЖКТ:</b> – перистальтика – тонус сфинктеров – секреция желез желудка	Повышается Снижается Повышается (НСI)	Снижается Повышается Повышается (слизи)
<b>Желчевыводящие пути</b>	<b>Сокращаются</b>	<b>Расслабляются</b>
<b>Мочевой пузырь:</b> – стенка – сфинктер	Сокращается Расслабляется	Расслабляется Сокращается
<b>Слюнные железы</b>	<b>Усиление секреции (жидкая слюна)</b>	<b>Усиление секреции (густая слюна)</b>
<b>Потовые железы</b>	<b>Не иннервированы</b>	<b>Усиление секреции</b>
<b>Зрачок</b>	<b>Миоз</b>	<b>Мидриаз</b>
<b>Половые органы</b>	<b>Эрекция</b>	<b>Эякуляция</b>

**СИНАПС\*** – место контакта, соединения нервного окончания одного нейрона с другим нейроном или с эффекторной клеткой.

**МЕДИАТОР** – эндогенное вещество (лиганд), осуществляющее химическую передачу нервного возбуждения в синапсе.

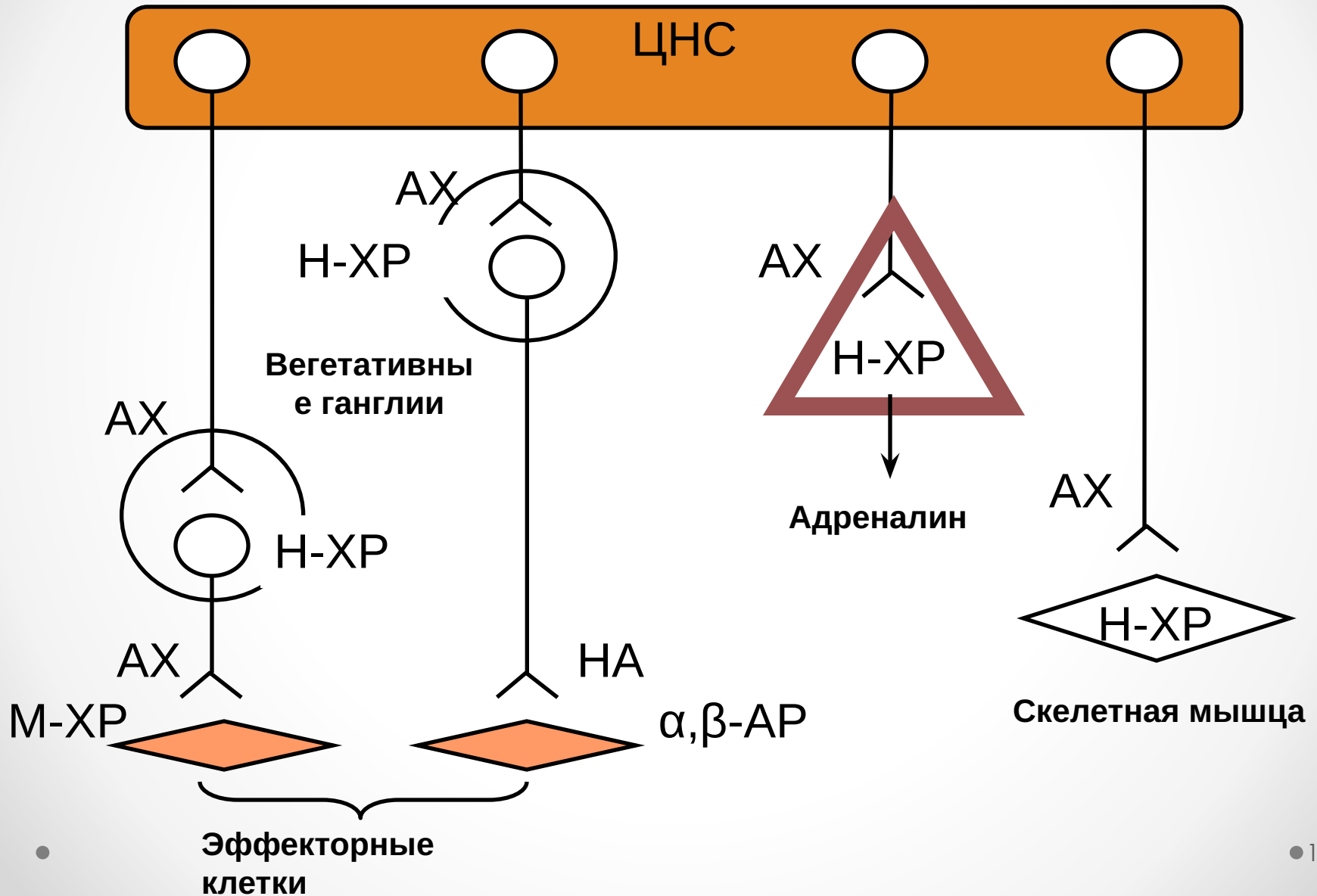
### **СИНАПСЫ ВНС:**

- Холинергические – медиатор ацетилхолин;
- Адренергические – медиатор норадреналин.

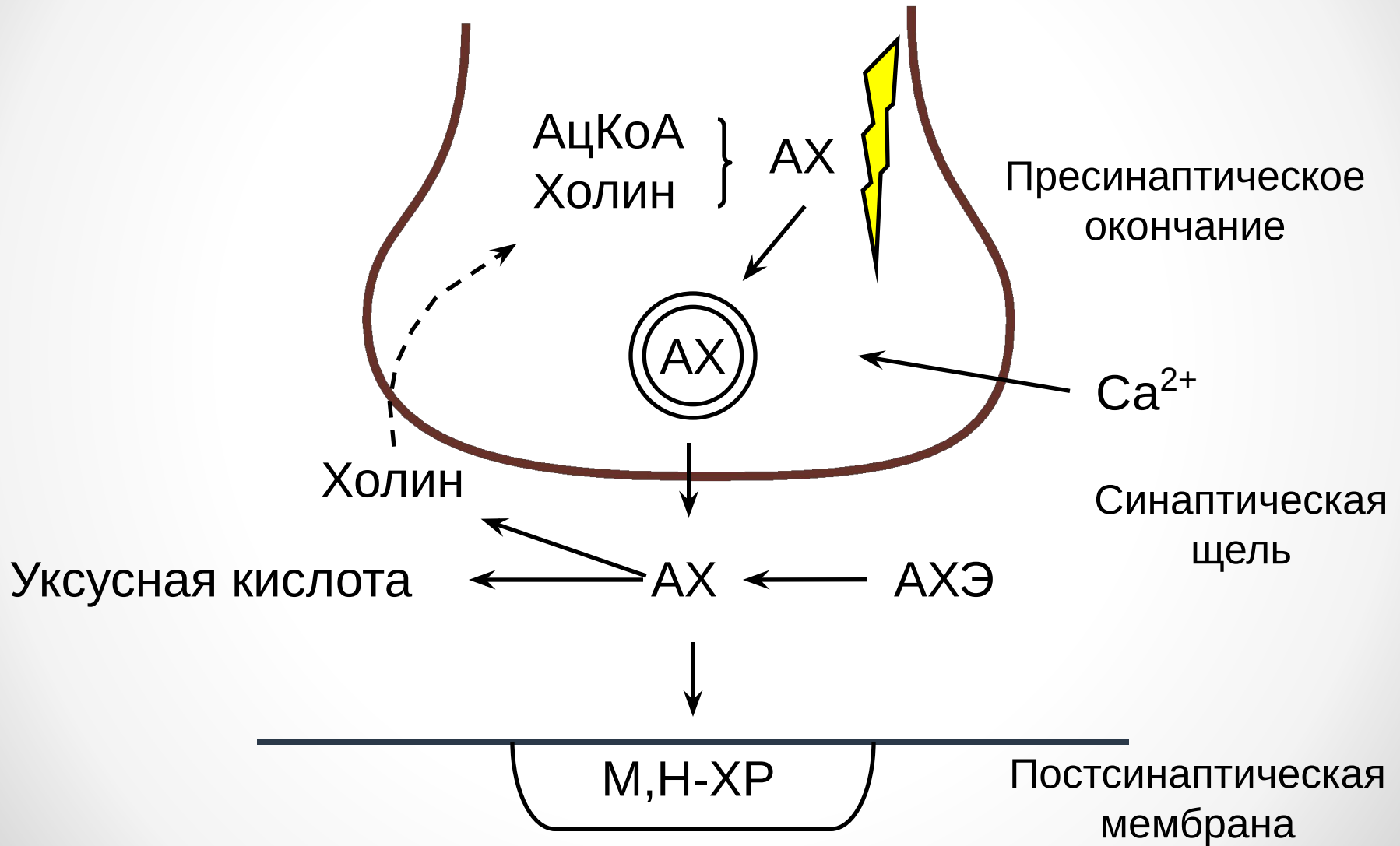
\* – от греч. *sinapsis* – соединение,

- СВЯЗЬ.

# Схема эфферентной иннервации



# Структура холинергического синапса





- При деполяризации пресинаптической мембраны холинергического нейрона, потенциал-зависимые кальциевые ионные каналы открываются ( $\text{Ca}^{2+}$ -каналы N- и P/Q-типа) и  $\text{Ca}^{2+}$  переходит из внеклеточного пространства в пресинаптическую мембрану
- Приток ионов кальция стимулирует агрегацию и депонирование ацетилхолин-содержащих пузырьков на клеточной мембране нейрона через SNARE белки: SNAP-25, синтаксин
- Слияние везикулярной мембраны с пресинаптической приводит к высвобождению содержимого везикул (ацетилхолина) в синаптическую щель, данный процесс получил название «экзоцитоз». Ацетилхолин диффундирует в синаптической щели и может связываться как с рецепторами

# Классификация холинорецепторов

Мускаринчувствительные  
(М-холинорецепторы)



Никотинчувствительные  
(Н-холинорецепторы)



# M-холинорецепторы

- Выделяют 5 подтипов M-холинорецепторов:  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$ . Данные рецепторы являются метаботропными, связаны с G-белками
- $M_1$ ,  $M_3$ ,  $M_5$  рецепторы сопряжены с  $G_q$  белками, их стимуляция приводит к активации инозитолтрифосфатной системы
- $M_2$ ,  $M_4$  связаны с  $G_i$  белками, при их стимуляции наблюдается ингибирование активности аденилатциклазной системы

# M1-холинорецептор

- Ген CHRM1, кодирующий синтез данного рецептора, локализуется на 11-ой хромосоме (11q13)
- Постсинаптические M<sub>1</sub> - XРраспространены в экстрапирамидной системе, ядрах VIII пары черепных нервов, ЦНС, экзокринных железах, а также их особенно много в коре больших полушарий и гиппокампе. Встречаются на гладких миоцитах пищевода, в тканях мочевого пузыря и на энтерохромаффинных клетках желудка (клетках Кульчицкого).
- Стимуляция M<sub>1</sub>-рецепторов, расположенных на клетках Кульчицкого приводит к усилению выработки гистамина, который в свою очередь через H<sub>2</sub>-гистаминовые рецепторы усиливает секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка

# Молекулярный механизм действия

- Рецепторы связаны преимущественно с Gq/11 белком, который активирует фосфолипазу C (PLC), стимулирующую фосфоинозитидный (PI) гидролиз
- Данный эффект, опосредуется  $\alpha$ -субъединицей активированного G-белка
- Полученные продукты гидролиза: диацилглицерол и инозитолтрифосфат, активируют протеинкиназу C (PKC) и вызывают высвобождение внутриклеточного кальция, путем взаимодействия с рецепторами эндоплазматического ретикулума (ЭПР)
- Данные процессы приводят к возникновению медленного постсинаптического возбуждающего потенциала и к снижению калиевой проводимости, в результате чего клетка начинает активно функционировать

# M2-холинорецептор

Кодируется геном [CHRM2](#), расположенным на 7-ой хромосоме (7q31-q35).

Локализуется в сердечной мышце, на пресинаптической мембране постганглионарных парасимпатических волокон, в гиппокампе и коре больших полушарий. Также данные рецепторы были обнаружены в низших отделах ЦНС (таламусе, гипоталамусе, стволе мозга, безымянной субстанции).

В сердце стимуляция приводит к снижению сердечного ритма, возникшего после стимулирующих импульсов симпатической нервной системы, до нормального синусового, также замедляется скорость спонтанной деполяризации синусового узла (гиперполяризация). Уменьшаются сила сокращений миокарда предсердий и уменьшается скорость AV-проводимости, не влияет на силу сокращения миокарда желудочков.

На пресинаптических мембранах постганглионарных волокон парасимпатической системы выступают в роли ауторецепторов, ингибирующих выделение ацетилхолина в синаптическую щель путем обратной отрицательной связи

# Молекулярный механизм действия

- $M_2$ -холинорецепторы сопряжены с белками Gi/o, при активации которых наблюдается снижение концентрации цАМФ, а следовательно и протеинкиназы А (РКА) в клетке и, как правило, приводит к эффектам ингибирующего типа. Так как активность цАМФ-зависимых протеинкиназ снижается, то и нарушается фосфорилирование  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа ( $Ca_v1$ ), в результате чего уменьшается концентрация внеклеточного кальция в клетке, необходимого для сокращения кардиомиоцита.
- Рецепторы модулируют состояние калиевых каналов. В сердце это способствует снижению частоты сердечных сокращений. Происходит это с помощью бета и гамма субъединиц Gi-белка связанного с  $M_2$ -рецептором. Данная часть Gi-белка может инициировать открытие  $K^+$ -каналов ( $K_{ir}3$ ) в парасимпатической борозде сердца, в результате усиливается ток калия из клетки, а следовательно развивается гиперполяризация, приводящая к снижению частоты сердечных сокращений.
- На пресинаптической мембране стимуляция данных рецепторов приводит к глубокому потенциал-зависимому торможению, в следствии прямого ингибирующего действия  $\beta\gamma$ -субъединиц на  $Ca^{2+}$ -каналы N-типа и P/Q-типа ( $Ca_v2$ -каналов), в итоге в пресинаптической мембране уменьшается количество кальция, необходимого для экзоцитоза. Поэтому уменьшается выделение ацетилхолина в синаптическую щель

# M<sub>3</sub>-холинорецептор

- Ген CHRM3, отвечающий за синтез данного рецептора локализуется на длинном плече 1 хромосомы (1q43).
- M<sub>3</sub>-рецепторы расположены во многих тканях организма, например, на круговой мышце глаза, цилиарной мышце, на гладких мускулатуре бронхов, ЖКТ, МВС (мочевыделительной системы), матки. M<sub>3</sub> имеются на экзокринных железах (слюнные железы, бронхиальные железы и железы желудка-кишечного тракта). Также данные рецепторы были обнаружены на клетках эндокринных желез, поджелудочной железы и на нейронах головного мозга. В ЦНС, стимуляция данных рецепторов вызывает рвоту. M<sub>3</sub>-рецепторы экспрессированы в участках головного мозга, которые регулируют инсулиновый гомеостаз, такие как гипоталамус и дорсальный вагусный комплекс ствола мозга. Также эти рецепторы высоко экспрессированы на панкреатических β-клетках, и являются критическими регуляторами глюкозного гомеостаза путем модулирования инсулиновой секреции.
- Стимуляция M<sub>3</sub>-холинорецепторов вызывает сокращение гладкой мускулатуры и увеличение железистой секреции
- Сокращение круговой мышцы глаза приводит к сужению зрачка (миоз). Стимуляция M<sub>3</sub>-холинорецепторов цилиарной мышцы приводит к ее сокращению, в результате чего циннова связка расслабляется (так как связка крепится к брюшку цилиарной мышцы) и хрусталик становится более выпуклым (под действием собственной эластичности), в результате глаз настраивается на виденье ближних объектов.



- Также, как и  $M_1$ ,  $M_3$ -рецептор сопряжен с Gq/11 белком и его стимуляция приводит к активации фосфолипазы C и образованию диацилглицерола (ДАГ) и инозитолтрифосфата (ИТФ), активирующих протеинкиназу C и вызывающих высвобождение внутриклеточного кальция, путем взаимодействия с рецепторами эндоплазматического ретикулума (ЭПР). В результате повышается тонус гладкой мускулатуры внутренних органов и увеличивается секреция желез

# Роль инозитолтрифосфата (ИТФ)

- Инозитолтрифосфат (ИТФ) связывается с внутриклеточными рецепторами эндоплазматического ретикулума и инициирует открытие  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов в ретикулярной мембране, с последующим увеличением концентрации цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$ , которая, как правило низкая (около  $10^{-7}$  М, 100 нмоль  $\text{L}^{-1}$ ). В результате свободный внутриклеточный кальций связывается регуляторным белком тропонином С в сердечной и скелетных поперечно-полосатых мышцах и кальмодулином в гладкомышечных клетках. Комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -тропонин С в сердечной и скелетных мышцах играет значительную роль в их сокращении, позволяя взаимодействовать нитям миозина и актина. Комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -тропонин С снимает две блокады: тропомиозин блокирует нити актина, тропонин I блокирует АТФ-азную активность миозина. В гладкой мускулатуре, комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин вызывает конформационные изменения тех сайтов белка, которые могут взаимодействовать с широким разнообразием эффекторов. Например, протеинкиназы, такие как, киназа легких цепей миозина и киназа фосфорилазы. Следовательно,  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин опосредует широкий спектр реакций, включая синтез белка, изменения ионной проницаемости мембраны, железистой секреции и сокращения гладких мышц. Действие многих гормонов и нейротрансмиттеров зависит от рецепторных механизмов, которые опосредуются активацией фосфолипазы С и гидролизом *фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата* до [инозитол-1,4,5-трифосфата](#).

# Роль диацилглицерола (ДАГ)

- ДАГ активирует фермент протеинкиназу C, которая связывает  $\text{Ca}^{2+}$ , а затем перемещается к плазматической мембране где ПКС опосредует фосфорилирование широкого спектра мембранных белков (например, ферментов, рецепторов, ионных каналов).  
Протеинкиназа C также активируется форболовыми эфирами (канцерогенные соединения, получаемые из определенных растений).  
Диацилглицерол может метаболизироваться фосфолипазой  $A_2$  до арахидоновой кислоты, которая в свою очередь метаболизируется до простагландинов и лейкотриенов

# Внесинаптические

## M<sub>3</sub>-холинорецепторы

- Стимуляция внесинаптических M<sub>3</sub>-рецепторов эндотелиоцитов приводит к образованию оксида азота (NO - эндотелиальный релаксирующий фактор) инициирующего расширение сосуда, ингибирование адгезии тромбоцитов и снижение тонуса ангиомиоцитов сосуда. Синтез оксида азота обеспечивается ферментом NO-синтазой (NO-synthase, NOS).
- Выделяют три основные изоформы NO-синтазы: iNO-синтаза (индуцируемая), nNO-синтаза (нейрональная), eNO-синтаза (эндотелиальная)
- Все три изоформы являются гемовыми белками и имеют молекулярное сходство с цитохромом P450, а также имеют домены для связывания аргинина, комплекса Ca<sup>2+</sup>-кальмодулина и для флавиновых нуклеотидов. eNOS и nNOS являются конститутивными кальций-зависимыми ферментами, функционирующими в нормальных физиологических условиях
- iNO-синтаза является Ca<sup>2+</sup>-независимым ферментом, который синтезируется только в клетках воспаления при патологических изменениях. Его активность, как правило, примерно в 1000 раз больше, чем активность eNOS или nNOS

# Внесинаптическое

## M<sub>3</sub>-холинорецепторы

- Оксид азота поступает в гладкомышечную клетку сосуда путем диффузии, и в миоците NO реализует свое действие через 2 основных механизма.
- Первый механизм заключается в активации NO цитоплазматической гуанилатциклазы, которая стимулирует образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ). В результате активируются цГМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназы G), обеспечивающие фосфорилирование мембранного белка. Данные изменения приводят к уменьшению поступления ионов кальция в клетку, а следовательно и способствуют ее расслаблению. Помимо этого, через цГМФ активируется фосфатаза легких цепей миозина (ФЛЦМ), дефосфорилирующая легкие цепи миозина, в результате чего последний теряет сократительную активность. Также цГМФ-зависимые протеинкиназы стимулируют открытие K<sup>+</sup>-каналов, в результате развивается гиперполяризация миоцита

- Второй механизм характеризуется реакцией взаимодействия NO с интрацеллюлярными SH<sup>-</sup> группами аминокислот и белков. В итоге образуется соединения S-нитрозотиолы, которые являются белковыми вазодилататорами, а также активируют цитоплазматическую гуанилатциклазу

# N-холинорецепторы

- Выделяют два основных подтипа N-холинорецепторов:  $N_N$ -холинорецепторы (нейронейрональные),  $N_M$ -холинорецепторы (нервно-мышечные)
- Данные рецепторы - лиганд-зависимые ионные каналы, локализованные в цитоплазматической мембране некоторых нейронов, а также на пресинаптической и постсинаптической мембранах нервно-мышечного соединения
- Являются инотропными и для передачи сигнала они не используют вторичных посредников (чем и отличаются от метаботропных рецепторов, которые передают сигнал через вторичные мессенджеры)

# Структура Н-холинорецепторов

- Никотиновые рецепторы, с молекулярной массой 290 кДа, состоят из пяти субъединиц, расположенных симметрично вокруг центральной поры
- Каждая субъединица содержит четыре трансмембранных домена как с N-конца, так и с C-конца, расположенных внеклеточно. Н-рецепторы содержат цис-петлю и обладают сходством с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами, глициновыми рецепторами и с 5-HT<sub>3</sub> серотониновыми рецепторами (все перечисленные рецепторы являются инотропными)
- Никотиновые рецепторы классифицированы на два основных подтипа в зависимости от их основных мест экспрессии: мышечный подтип никотиновых рецепторов и нейрональный подтип никотиновых рецепторов



# H<sub>H</sub>-холинорецептор

- Гены CHRNA4, [CHRNA2](#), [CHRNA2](#), кодирующие образование данного рецептора локализованы на 20-ой (20q13.33), 8-ой (8p21) и 1-ой (1q21.3) хромосоме соответственно.
- Может быть, как пресинаптическим (модулирующая роль), так и постсинаптическим (деполяризация эффекторной клетки).
- H<sub>H</sub>-рецепторы экспрессируются в основном в ЦНС (кора больших полушарий, где рецепторы имеют очаговое расположение, в подкорковых структурах – диффузное), также эти рецепторы были обнаружены на нейронах продолговатого мозга и на клетках Реншоу спинного мозга.
- В нейрогипофизе H<sub>H</sub>-рецептор модулирует выработку окситоцина и АДГ (вазопрессин). Также данный рецептор расположен в вегетативных ганглиях ВНС (как в симпатических, так и в парасимпатических), на хромафинных клетках мозгового вещества надпочечников.
- Мозговое вещество надпочечника является гипофиз-независимой железой, поэтому продукция катехоламинов регулируется нервными импульсами СНСсимпатической нервной системы (импульс проводится по преганглионарным волокнам от чревного сплетения непосредственно к хромафинным клеткам). Хромафинные клетки подразделяются на темные (норэпинефроциты), продуцирующие норэпинефрин и светлые (эпинефроциты), продуцирующие эпинефрин.
- Нейрональный никотиновый рецептор локализуется на каротидном синусе

- **Молекулярный механизм действия**

- Связывание лиганда-агониста с рецептором приводит к открытию канала, что позволяет положительно заряженным ионам двигаться по нему; в частности  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  поступает в клетку,  $\text{K}^+$  ее покидает.
- Никотиновый рецептор является неселективным катионным каналом, поэтому через него может осуществляться ток нескольких положительно заряженных ионов (катионов). Положительно заряженные молекулы притягиваются к каналу благодаря отрицательному кольцу, состоящему из остатков глутамата и аспартата, расположенному на внешней поверхности поры рецептора.
- Данный канал является проницаемым для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , однако, при некоторых комбинациях субъединиц канал становится проницаемым также и для  $\text{Ca}^{2+}$ . Количество натрия и калия, проходящих через каналы благодаря порам, влияет на электрическую проводимость, которая может варьироваться от 50 до 110 пСм, при этом проводимость также зависит от конкретного субъединичного состава рецептора, а также от проникающего иона. Поскольку некоторые нейрональные никотиновые рецепторы проницаемы для  $\text{Ca}^{2+}$ , они могут повлиять на высвобождение других нейротрансмиттеров.
- Активация рецепторов никотином изменяет состояние нейронов через два основных механизма. С одной стороны, движение катионов приводит к деполяризации плазматической мембраны:  $\text{Na}^+$  устремляется в клетку, в результате чего заряд мембраны повышается (что приводит к возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала в нейронах), а также происходит активация потенциал-зависимых ионных каналов. С другой стороны, вход кальция прямо или косвенно действует на различные главные внутриклеточные каскады, например, на регуляцию активности некоторых генов или высвобождение нейротрансмиттеров

# $N_M$ -холинорецептор

- Данный рецептор кодируется генами [CHRNE](#) и [CHRNG](#), расположенных на 17-ой (17p13.2) и 2-ой (2q37.1) хромосомах соответственно.
- Данный рецептор локализован на постсинаптической мембране мышечного волокна поперечнополосатой мускулатуры, а именно в местах образования нервно-мышечного соединения. Строение мышечного подтипа никотинового рецептора зависит от комбинации субъединиц: либо  $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$ , либо  $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\gamma$ .

# Молекулярный механизм действия

- При взаимодействии ацетилхолина с данным рецептором наблюдается открытие ионного канала и незначительное увеличение оттока  $K^+$  из мышечного волокна, в то время, как катионы  $Na^+$  устремляются в эффекторное волокно, в результате развивается деполяризация и генерация возбуждающего постсинаптического потенциала
- Данные явления приводят к деполяризации системы Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума (СР). Т-трубочка представляет собой выпячивания сарколеммы. Именно на системе Т-трубочек локализованы  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа (дигидропиридиновые рецепторы), открытие которых позволяет кальцию «стекать» в клетку.
- Активация кальциевых каналов Т-трубочек также обеспечивает механическое взаимодействие этих каналов с кальций-высвобождаемыми каналами (рианодиновыми рецепторами), локализованными на мембране саркоплазматического ретикулума.
- В результате кальций поступает из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму мышечного волокна. Увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, в свою очередь, активирует  $Ca^{2+}$ -АТФазу, которая обеспечивает аккумуляцию  $Ca^{2+}$  во внутренних полостях ретикулума, в результате чего происходит снижение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, взаимодействие между актином и миозином блокируется и наступает расслабление мышц

# Локализация М-холинорецепторов:

M <sub>1</sub>	ЦНС: кора, экстрапирамидная система, ядро VIII пары черепных нервов;
	Энтерохромаффинные клетки желудка (выделение гистамина);
M <sub>2</sub> -тормоз.	Миокард;
	Пресинаптическая мембрана постганглионарных парасимпатических волокон (отриц. обратная связь);
M <sub>3</sub>	Круговая мышца радужки;
	Цилиарная мышца;
	Окончания постганглионарных парасимпатических волокон: <ul style="list-style-type: none"><li>• Гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, МВП, матки;</li><li>• Экзокринные железы: слюнные, слезные, бронхиальные, ЖКТ;</li></ul>
	Окончания постганглионарных симпатических волокон – потовые железы и пилоэректоры;
M <sub>3</sub> неиннервир.	Эндотелиальные клетки сосудов (выделение NO – расслабление).

# Локализация Н-холинорецепторов:

$H_n$	ЦНС: кора, нейрогипофиз;
	Вегетативные ганглии: симпатические и парасимпатические;
	Энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников;
	Каротидный клубочек;
$H_m$	Нервно-мышечный синапс.

# Классификация веществ, действующих на холинергические синапсы (миметики):

## **I. М и Н-холиномиметики:**

1. прямого действия – ацетилхолин-хлорид, карбахолин;
2. непрямого действия – антихолинэстеразные средства:
  - а) обратимого действия – неостигмина метилсульфат, галантамина гидробромид, ривастигмин, пиридостигмина бромид, донепезил;
  - б) необратимого действия – армин.

**II. М-холиномиметики** – пилокарпина гидрохлорид;

**III. Н-холиномиметики** – цитизин.

## Действие М-холиномиметиков на глаз:

Рецептор	Эффекты четырех «С»	Значение эффекта
M <sub>3</sub> круговой мышцы радужки	<b>Сужение зрачка (миоз)</b>	показание – ожоги сетчатки, побочный
	<b>Снижение внутриглазного давления</b>	показание – глаукома
M <sub>3</sub> ресничной мышцы	<b>Спазм аккомодации</b>	побочный
M <sub>3</sub> слезных желез	<b>Слезотечение</b>	побочный



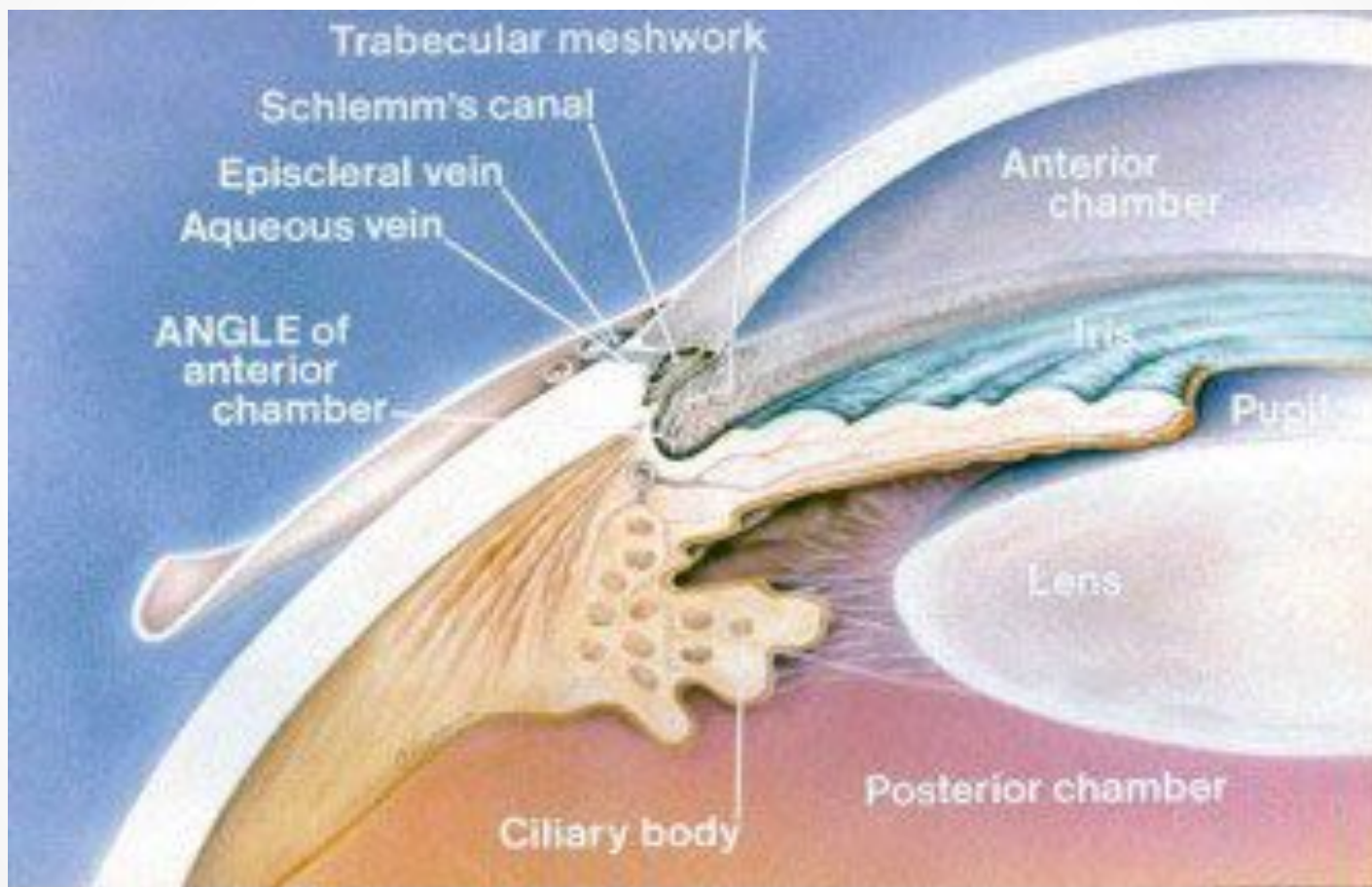
# Внутриглазное давление

- Величина внутриглазного давления в основном зависит от двух процессов: образования и оттока внутриглазной жидкости (водянистой влаги глаза).
- Внутриглазная жидкость продуцируется ресничным телом, а оттекает главным образом через дренажную систему угла глаза передней камеры глаза (между радужкой и роговицей)
- Эта дренажная система включает трабекулярную сеть (гребешковую связку) и венозный синус склеры (Шлеммов канал). Через щелевидные пространства между трабекулами (Фонтановы пространства) трабекулярной сети жидкость фильтруется в шлеммов канал, а оттуда по коллекторным сосудам оттекает в передние ресничные и вортикозные (водоворотные) вены и, далее, в глазные вены

# Внутриглазное давление

- Глаукома - заболевание, характеризующуюся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления, что может привести к атрофии зрительного нерва и потере зрения. Глаукома бывает закрытоугольной и открытоугольной. Закрытоугольная форма развивается при нарушении доступа к углу передней камеры глаза чаще всего при его частичном или полном закрытии корнем радужки. Внутриглазное давление при этом может повыситься до 60-80 мм.рт.ст. (в норме внутриглазное давление составляет 16-26 мм.рт.ст.). Открытоугольная форма глаукомы связана с нарушением дренажной системы угла передней камеры, через которую осуществляется отток внутриглазной жидкости; сам угол при этом открыт.

# Путь оттока водянистой влаги



## Эффекты М-холиномиметиков (1):

Рецептор	Эффект	Значение
M <sub>3</sub> бронхи	Бронхоспазм, повышение секреции желез;	побочный; п/показ – БА.
M <sub>3</sub> ЖКТ	Повышение моторики и секреции, расслабление сфинктеров, ускорение эвакуации содержимого кишечника;	показание – послеоперационная атония кишечника; п/показ – ЯБ.
M <sub>3</sub> матка	Сокращение миометрия;	п/показ – беременность.
M <sub>3</sub> МВП	Сокращение детрузора и расслабление сфинктера мочевого пузыря;	показание – атония мочевого пузыря;
M <sub>3</sub> потовые железы	Повышенное потоотделение (10–14 л/сут.)	ОПН

## Эффекты М-холиномиметиков (2):

1. Замедление работы сердца  $M_2$  – тормозные рецепторы миокарда;
2. Расширение сосудов скелетных мышц  $M_3$  сосудов;
3. Стимуляция потовых желез ( $M_3$ ) → повышенное образование брадикинина;
4. Расширение сосудов мозга, сердца, половых органов ( $M_3$ ).

↓ АД

# Применение М-холиномиметиков:

1. **Глаукома;**
2. **Ожоги сетчатки;**
3. Атония кишечника;
4. Атония мочевого пузыря;
5. Острая почечная недостаточность.



# Осложнения от М-холиномиметиков (отравление мухоморами):

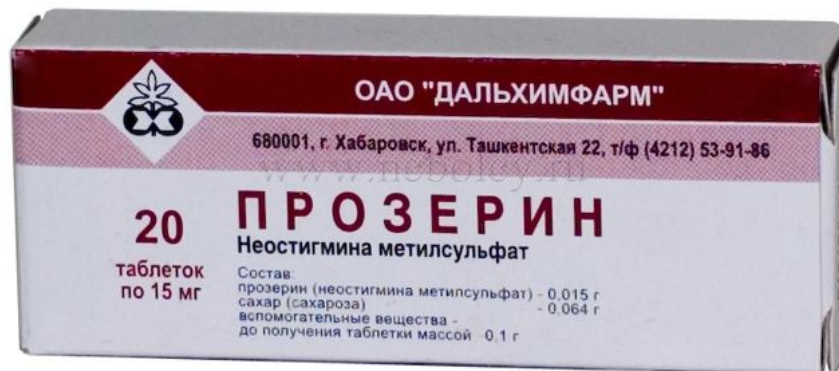
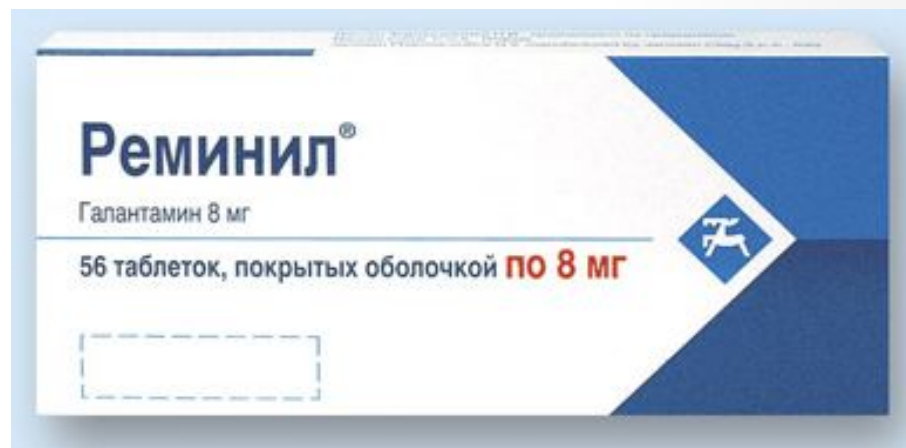
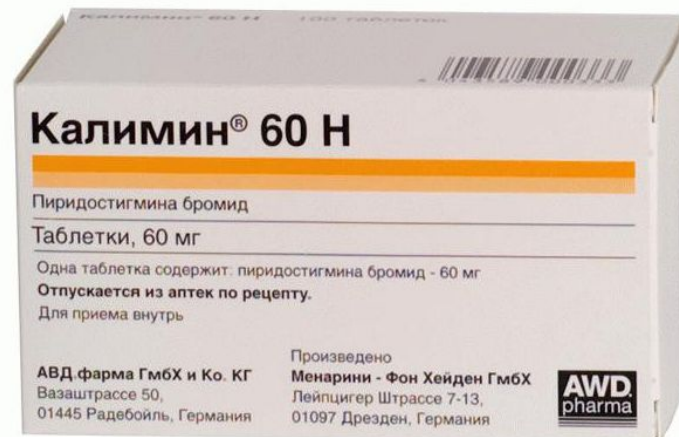
1. Слезотечение;
2. Снижение остроты зрения;
3. Близорукость;
4. Слюнотечение;
5. Бронхоспазм;
6. Брадикардия;
7. Бурная перистальтика кишечника, колики, понос;
8. Потливость;
9. Прерывание беременности.



# Применение антихолинэстеразных препаратов:

1. Глаукома;
  2. Ожоги сетчатки;
  3. **Атония кишечника;**
  4. **Атония мочевого пузыря;**
  5. **Острая почечная недостаточность.**
  6. **Миастения;**
  7. **Антагонисты антидеполяризующих миорелаксантов;**
  8. **Периферические параличи скелетной мускулатуры;**
  9. **Болезнь Альцгеймера (Галантамин, Донепезил).**
- 
- M-XP
- H-XP





# Ривастигмин (экселон)

- Селективный псевдообратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга карбаматного типа (продолжительность блокады ацетилхолинэстеразы составляет около 9 ч)
- Препятствует разрушению ацетилхолина, селективно повышает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, облегчает холинергическую передачу, улучшает когнитивные процессы при болезни Альцгеймера
- Ингибирование холинэстеразы может приводить к замедлению образования фрагментов белкового бета-предшественника амилоида и формирования амилоидных бляшек (патогномоничных для болезни Альцгеймера)

# Показания, противопоказания,

- **Показания:** деменция альцгеймеровского типа (слабо или умеренно выраженная, при предполагаемой или диагностированной болезни Альцгеймера), слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона
- **Противопоказания:** гиперчувствительность (в т.ч. к карбамоилатину и другим производным карбамата), тяжелые нарушения функции печени, грудное вскармливание
- **Ограничения к применению:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, СССУ, нарушение проводимости (синоатриальная и АВ блокада), аритмия, БАи ХОБЛ (в анамнезе), обструкция мочевыводящих путей, эпилепсия, одновременный прием других холиномиметических средств, беременность

# Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость, возбуждение, бессонница, нарушения ориентации, депрессия, тремор
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, диспепсия
- *Прочие:* аллергические реакции, потливость, снижение массы тела, инфекция верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей

# Пиридостигмина бромид (Калимин<sup>®</sup> 60 Н)

- Фармакологическое действие - антихолинэстеразное.
- Обратимо ингибирует холинэстеразу, повышает содержание ацетилхолина в области холинергических синапсов.
- Улучшает нейромышечную передачу,
- Усиливает моторику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез, вызывает брадикардию

# Показания

- Миастения,
- миастенический синдром,
- атония ЖКТ и мочевого пузыря, в т.ч. послеоперационная атония кишечника,
- атонический запор,
- нарушение опорожнения мочевого пузыря после гинекологических операций и родов;
- для прекращения миорелаксации при наркозе

# Противопоказания

- Гиперчувствительность
- обтурационная кишечная непроходимость,
- закупорка мочевыводящих путей,
- повышенный тонус бронхиальной мускулатуры (БА, ХОБЛ)
- предшествующее или совместное применение деполяризующих миорелаксантов (например суксаметония) ввиду возможности синергизма,
- ирит;
- спазм органов ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей;
- миотония, паркинсонизм, тиреотоксикоз

# Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* мышечный тремор, спазм мышц, миоз.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* брадикардия, снижение АД.
- *Со стороны респираторной системы:* усиление секреции бронхиальных желез.
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, усиление перистальтики кишечника, желудочная колика.
- *Прочие:* кожные высыпания, повышенная потливость, повышенное слезо- и слюноотечение, частые позывы на мочеиспускание, кожная сыпь.



# Донепизил (Алзепил)

- Фармакологическое действие - антихолинэстеразное.
- Ингибирует холинэстеразу и блокирует распад ацетилхолина, осуществляющего нормальную передачу в ЦНС.
- Замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера, уменьшает выраженность когнитивных симптомов, в ряде случаев восстанавливает дневную активность больных и облегчает уход за ними.
- Корректирует поведенческие нарушения: апатия, галлюцинации и неосмысленные повторяющиеся движения.

# Донепизил

- Показания: болезнь Альцгеймера легкой и средней степени тяжести (симптоматическое лечение когнитивных нарушений).
- **Противопоказания:** гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина).
- **Ограничения к применению:** нарушение ритма сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, общая анестезия; одновременный прием НПВП, холиноблокаторов, других ингибиторов холинэстеразы; беременность, кормление грудью, детский возраст.

# Побочные эффекты донепизила

- *Со стороны органов ЖКТ:* диспептические явления (тошнота, рвота, диарея)
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, инсомния, судороги, обморок
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* брадикардия, нарушения синоатриальной и AV проводимости
- *Прочие:* повышение уровня креатинфосфокиназы

# Галантамин (реминил)

- Третичный алкалоидом, селективный конкурентный и обратимый ингибитором ацетилхолинэстеразы.
- Усиливает присущее ацетилхолину действие на никотиновые рецепторы, по-видимому вследствие связывания с аллостерическим участком рецептора
- Благодаря повышению активности холинергической системы может улучшаться когнитивная функция у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа

# Показания

- Реминил<sup>®</sup> показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в т.ч. с хроническими нарушениями мозгового кровообращения

# Противопоказания

- гиперчувствительность к галантамина гидробромиду или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав этого препарата;
- пациенты с тяжелым нарушением функции почек (С<sub>л</sub> креатинина менее 9 мл/мин) — вследствие отсутствия данных о применении;
- тяжелые нарушения функции печени

# Побочные эффекты

- Тошнота и рвота
- *Со стороны иммунной системы:* нечасто — гиперчувствительность.
- *Нарушения метаболизма и питания:* часто — снижение аппетита; нечасто — обезвоживание.
- *Психические нарушения:* часто — депрессия, галлюцинации; нечасто — зрительные и слуховые галлюцинации.
- *Со стороны нервной системы:* часто — головокружение, головная боль, тремор, обморок, заторможенность, сонливость; нечасто — извращение вкуса, гиперсомния, парестезия, судороги. Судороги являются класс-эффектом, наблюдаемым при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы — средств для лечения деменции, и включающим судороги и припадки.
- *Офтальмологические нарушения:* нечасто — затуманенное зрение.
- *Со стороны уха и лабиринта:* нечасто — шум в ушах.
- *Со стороны ССС:* часто — брадикардия, повышение АД; нечасто — AV блокада I степени, ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, суправентрикулярная экстрасистолия, приливы, снижение АД.
- *Со стороны ЖКТ:* очень часто — тошнота, рвота; часто — диарея, боли в области живота, диспепсия, желудочно-кишечный дискомфорт; нечасто — рвотные позывы.
- *Гепатобилиарные нарушения:* редко — гепатит.
- *Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто — усиленное потоотделение; очень редко — синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзематозный пустулез, мультиформная эритема.
- *Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто — мышечные спазмы; нечасто — мышечная слабость.
- *Общие нарушения:* часто — утомление, слабость, недомогание.
- *Изменения измерений и лабораторных показателей:* часто — уменьшение массы тела; нечасто — увеличение активности печеночных ферментов.
- *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* часто — падение, рваные раны.

# Прозерин

- Синтетическое антихолинэстеразное средство. Обратимо блокирует холинэстеразу, что приводит к накоплению и усилению действия ацетилхолина на органы и ткани и восстановлению нервно-мышечной проводимости.
- Вызывает урежение ЧСС, повышает секрецию желез (слюнных, бронхиальных, потовых и желез ЖКТ), что способствует развитию гиперсаливации, бронхореи, повышению кислотности желудочного сока, суживает зрачок, вызывает спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление, усиливает тонус гладкой мускулатуры кишечника (усиливает перистальтику и расслабляет сфинктеры) и мочевого пузыря, вызывает спазм бронхов, тонизирует скелетную мускулатуру.
- Является антагонистом антидеполяризующих курареподобных препаратов
- В больших дозах прозерин может сам вызвать нарушение нервно-мышечной проводимости в результате накопления ацетилхолина и стойкой деполяризации в области синапсов. Дает прямой н-холиномиметический эффект.
- При введении в терапевтических дозах в значительной степени возбуждаются н-холинорецепторы скелетных мышц, усиливается нервно-мышечная передача.



# Показания

- миастения;
- двигательные нарушения после травмы мозга;
- параличи;
- восстановительный период после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита;
- слабость родовой деятельности (редко);
- открытоугольная глаукома;
- неврит, атрофия зрительного нерва;
- атония ЖКТ;
- атония мочевого пузыря;
- устранение остаточных нарушений нервно-мышечной передачи недеполяризующими миорелаксантами.

# Противопоказания

- гиперчувствительность;
- эпилепсия; гиперкинезы;
- ваготомия;
- ишемическая болезнь сердца; брадикардия; аритмии; стенокардия;
- бронхиальная астма;
- выраженный атеросклероз;
- тиреотоксикоз;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- перитонит;
- механическая обструкция ЖКТ и мочевыводящих путей;
- аденома предстательной железы;
- период острого заболевания;
- интоксикации у резко ослабленных детей;
- беременность; период лактации.

# Побочные эффекты

- тошнота, рвота, метеоризм, диарея.
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, слабость, потеря сознания, сонливость, миоз, нарушение зрения, тремор, спазмы и подергивание скелетной мускулатуры, включая фасцикуляции мышц языка, судороги, дизартрия.
- *Со стороны ССС:* аритмия, бради- или тахикардия, AV блокада, блокада, узловой ритм, неспецифические изменения на ЭКГ, остановка сердца.
- *Со стороны дыхательной системы:* одышка, угнетение дыхания, вплоть до остановки, бронхоспазм.
- *Аллергические реакции:* гиперемия лица, сыпь, зуд, анафилаксия.
- *Прочие:* учащение мочеиспускания, арталгия, обильное потоотделение.

## Отравление ФОС:



1. Психомоторное возбуждение;
2. Брадикардия, АВ-блок;
3. Гипотензия;
4. Гиперсаливация;
5. Потливость;
6. Бронхоспазм;
7. Миоз, близорукость, слезотечение;
8. Спазм мышц кишечника и мочевого пузыря: тошнота, рвота, понос, частое мочеиспускание;
9. Судороги.

# Меры помощи при отравлении ФОС:

## 1. Удаление невсосавшегося яда:

- Промывание желудка, слизистых, кожи 3 – 5% раствор пищевой соды,
- сорбенты,
- солевые слабительные,
- очистительная клизма;

## 2. Удаление всосавшегося яда:

- Форсированный диурез,
- гемодиализ,
- гемосорбция;

## 3. Антидотная терапия:

- М-холиноблокаторы (атропин 0,1% - 2- 4 мл в/венно);
- Реактиваторы холинэстеразы: Дипироксим, Аллоксим, Изонитрозин!

## 4. Симптоматическая терапия:

- ИВЛ,
- Бронхоскопия,
- Противосудорожные (БДТ, нейролептики).

# Применение Н-холиномиметиков:

1. Рефлекторная стимуляция дыхания (с Н-холинорецепторов каротидного клубочка) – только при сохранении рефлекторной возбудимости дыхательного центра! Действуют кратковременно!
2. **Отвыкание от курения – «Лобесил», «Табекс».**



## Побочные эффекты:

Вагусная брадикардия, снижение АД, рвота, судороги, возможна остановка сердца и блок ДЦ (малая широта терапевтического действия).

# Классификация веществ, действующих на холинергические синапсы (М-холиноблокаторы):

## **IV. М-холиноблокаторы:**

1. неселективные – атропина сульфат, препараты красавки, платифиллина гидротартрат, метацин, скополамина гидробромид;
2. селективные – ипратропия бромид, тиотропия бромид, пирензепин, толтеродин.

## Эффекты М-холиноблокаторов:

1. Мидриаз;
2. Повышение внутриглазного давления;
3. Паралич аккомодации (дальнозоркость);
4. Сухость роговицы;
5. Тахикардия, повышение AV-проводимости;
6. Снижение тонуса гладких мышц бронхов;
7. Снижение тонуса гладких мышц и моторики ЖКТ и мочевого пузыря;
8. Уменьшение секреции бронхиальных и пищеварительных желез;
9. Снижение секреции потовых желез.



## Применение М-холиноблокаторов:

1. Расширение зрачка для осмотра глазного дна;
2. Подбор очков (устранение спазма аккомодации);
3. Ирит, иридоциклит (предотвращение образ. спаек);
4. Нейротропные спазмолитики при коликах (кишечных, желчных, почечных);
5. Брадикардия и нарушение AV-проводимости;
6. Премедикация (предотвращение вагусного влияния на сердце + уменьшение секреции желез);
7. Бронхоспазм (ипратропия бромид, тиотропия бромид);
8. Язвенная болезнь и гиперацидный гастрит (пирензепин);
9. Гиперсаливация;
10. Паркинсонизм (Циклодол);
11. Кинетозы (Аэрон, Драмина);
12. Антидоты при отравлении ФОС и мухомором.

## Побочные эффекты М-холиноблокаторов:

1. Сухость во рту, затруднение глотания, нарушение речи;
2. Нарушение аккомодации, двоение в глазах, фотофобия;
3. Повышение внутриглазного давления;
4. Тахикардия;
5. Запоры;
6. Задержка мочи.

Вот неделя, другая проходит,  
Еще пуще старуха вздурилась:  
Опять к рыбке старика посылает.  
«Воротись, поклонися рыбке:  
Не хочу быть столбовою дворянкой,  
А хочу быть вольною царицей».  
Испугался старик, взмолился:  
**«Что ты, баба, белены объелась?»**  
Ни ступить, ни молвить не умеешь,  
Насмешишь ты целое царство».  
Осердилась пуще старуха,  
По щеке ударила мужа.  
«Как ты смеешь, мужик, спорить со мною,  
Со мною, дворянкой столбовою? -  
Ступай к морю, говорят тебе честью,  
Не пойдешь, поведут поневоле».

(«Сказка о рыбаке и рыбке» А.С.Пушкин)



# Отравление беленой:

1. Психомоторное возбуждение, галлюцинации, бред;
2. Гипертермия, сухая горячая кожа;
3. Широкие зрачки, двоение в глазах, повышение внутриглазного давления, светобоязнь;
4. «Скачущий» пульс;
5. Нарушение глотания, сухость во рту;
6. Запор;
7. Задержка мочи.



**Белена чёрная**  
(*Hyoscyamus niger*)



**Дурман обыкновенный**  
**(вонючий)**  
(*Datura stramonium*)



**Красавка обыкновенная**  
**(Красуха, Сонная одурь,**  
**Бешеная ягода)**  
(*Atropa belladonna*)

**АНТИДОТЫ:** Антихолинестеразные препараты  
(Физостигмин, Галантамин).

**Симптоматически:** нейролептики

# Классификация веществ, действующих в холинергических синапсах (Н-холиноблокаторы):

## **V. Н-холиноблокаторы:**

### 1. Ганглиоблокаторы:

- а) четвертичные – азаметония бромид, бензогексоний, гигроний, арфонад;
- б) нечетвертичные – пирилен, пахикарпин.

### 2. Периферические миорелаксанты:

- а) деполаризующие – суксаметония хлорид и йодид;
- б) антидеполаризующие – тубокурарин-хлорид, пипекурония бромид, рокурония бромид.
- в) смешанного типа действия – диоксоний.

# Эффекты ганглиоблокаторов (1):

## I. БЛОК СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ:

1. Расширение артериол, венул, мелких вен снижение артериального давления →
2. Перераспределение крови в сосуды брюшной и нижней половины туловища →
3. Уменьшение центрального венозного давления и возврата крови к сердцу →
4. Снижение наполнения малого круга кровообращения и давления в нем →
5. Снижение сердечного выброса на 15-20% →
6. Снижение нагрузки на левый желудочек, снижение потребности миокарда в кислороде.

# Эффекты ганглиоблокаторов (2):

## II. БЛОКАДА ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ:

1. Для нечетвертичных: мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации (дальнозоркость), сухость роговицы;
2. Тахикардия, повышение AV-проводимости;
3. Снижение тонуса гладких мышц бронхов;
4. Снижение тонуса гладких мышц и моторики ЖКТ и мочевого пузыря;
5. Уменьшение секреции бронхиальных и пищеварительных желез;
6. Снижение секреции потовых желез.



# Эффекты ганглиоблокаторов (3):

**III. БЛОКАДА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ** → угнетение выделению адреналина → снижение артериального давления и уменьшение сосудистых рефлексов на различные воздействия;

**IV. БЛОКАДА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ** понижает рефлекторную стимуляцию дыхательного и сосудодвигательного центров;

## Применение ганглиоблокаторов:

1. Купирование осложненного гипертонического криза;
2. Управляемая гипотензия при операциях;
3. Отек легких на фоне повышенного АД;
4. Спазмы периферических сосудов (облитерирующий эндартериит и т.д.);

Редко:

1. Язвенная болезнь;
2. Бронхоспазм.

# Побочные эффекты ганглиоблокаторов:

1. Ортостатическая гипотензия;
2. Опасность тромбозов;
3. Блокада парасимпатических влияний:
  - Сухость во рту, затруднение глотания, нарушение речи;
  - Нарушение аккомодации, двоение в глазах, фотофобия;
  - Повышение внутриглазного давления;
  - Тахикардия;
  - Запоры;
  - Задержка мочи.
4. Прерывание беременности.

# Сравнительная характеристика миорелаксантов:

<b>АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ</b>	<b>ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ</b>
Экранируют рецепторы от действия эндогенного ацетилхолина	Взаимодействуют с рецепторами и вызывают стойкую деполяризацию мембраны
Не происходит потери ионов калия	Потеря калия происходит
<b>Синергисты</b>	
мембраностабилизаторы (местные анестетики, средства для наркоза, антиаритмики)	антихолинэстеразные средства
<b>Антагонисты</b>	
антихолинэстеразные средства	мембраностабилизаторы

# Применение миорелаксантов:

1. Расслабление скелетной мускулатуры при полостных операциях;
2. Расслабление мышц гортани и глотки при интубации трахеи;
3. Выключение дыхательной мускулатуры при операциях на органах грудной клетки;
4. Перевод на ИВЛ при отравлениях, травмах, отеке мозга, коматозном состоянии;
5. Бронхоскопия;
6. Вправление вывихов, сопоставление костных отломков;
7. Купирование судорог при отравлении стрихнином и столбняке.

## Побочные эффекты миорелаксантов:

АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ	ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ
<p>Способны высвободить гистамин (тубокурарин): бронхоспазм, гипотензия, покраснение кожи, анафилактический шок.</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Мышечные боли в послеоперационном периоде, рабдомиолиз, миоглобинемия;</li><li>2. Аритмии, повышение АД, гиперкалиемия;</li><li>3. Угнетение дыхания;</li><li>4. Повышение внутриглазного и внутричерепного давления.</li></ol>

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**