

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 3

Ферменты 3.

Медицинская энзимология

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2015г

Энзимология – это раздел биохимии, изучающий ферменты и катализируемые ими реакции

Медицинская энзимология – это энзимология, которая изучает применение ферментов в медицине

В медицинской энзимологии выделяют три основных направления:

- ✓ Энзимопатология;
- ✓ Энзимодиагностика;
- ✓ Энзимотерапия

I. Энзимопатология

Энзимопатология – это наука, которая изучает энзимопатии

Энзимопатии – это группа заболеваний, которые вызваны различными дефектами ферментов

Энзимопатий делятся на:



Наследственные
(первичные)
Известно около 600



Приобретенны
е
(вторичные)

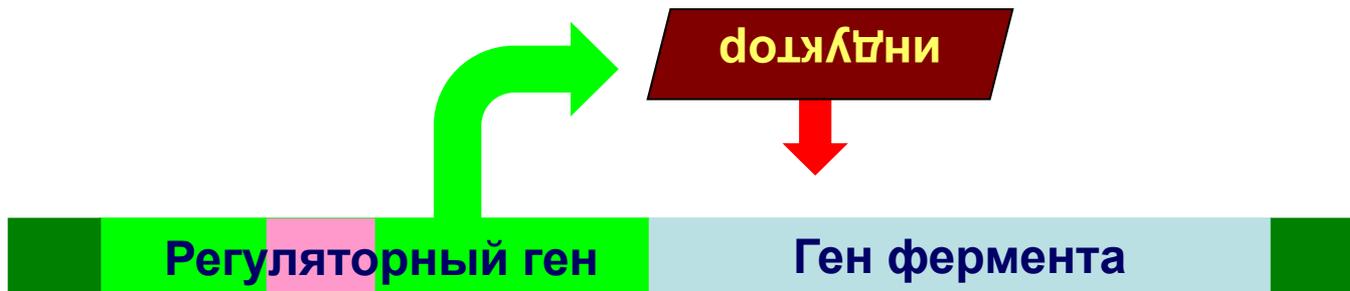
1. Наследственные энзимопатии

Наследственные энзимопатии – это заболевания, вызванные наследственными нарушениями биосинтеза ферментов или их структуры и функции

В норме:



Нарушения биосинтеза ферментов вызывают дефекты генов регуляторных белков, которые контролируют синтез ферментов:



Нарушение структуры и функции ферментов вызывают дефекты генов этих ферментов:



У образовавшегося фермента наблюдаются структурные изменения, которые проявляются в изменении его каталитической активности (как правило, она исчезает), чувствительности к активаторам и ингибиторам, сродству к субстратам, оптимумам pH, температуры

Наследственные энзимопатии:

- ✓ проявляются чаще всего у гомозигот;
- ✓ наследуются, в основном, по аутосомно-рецессивному типу;
- ✓ характеризуются наличием скрытого периода;
- ✓ первые клинические симптомы обнаруживаются в раннем детском возрасте;
- ✓ характеризуются большим разнообразием течения, прогноз их различен.

Стадии наследственных энзимопатий

1. Генетической
предрасположенности
2. Латентная
3. Явных аномалий

Диагностика

1. ДНК - диагностика
2. Определение
концентрации метаболитов
(Биохимические методы)
3. Клинические проявления

Наследственные энзимопатии по типу нарушений метаболизма делят на:

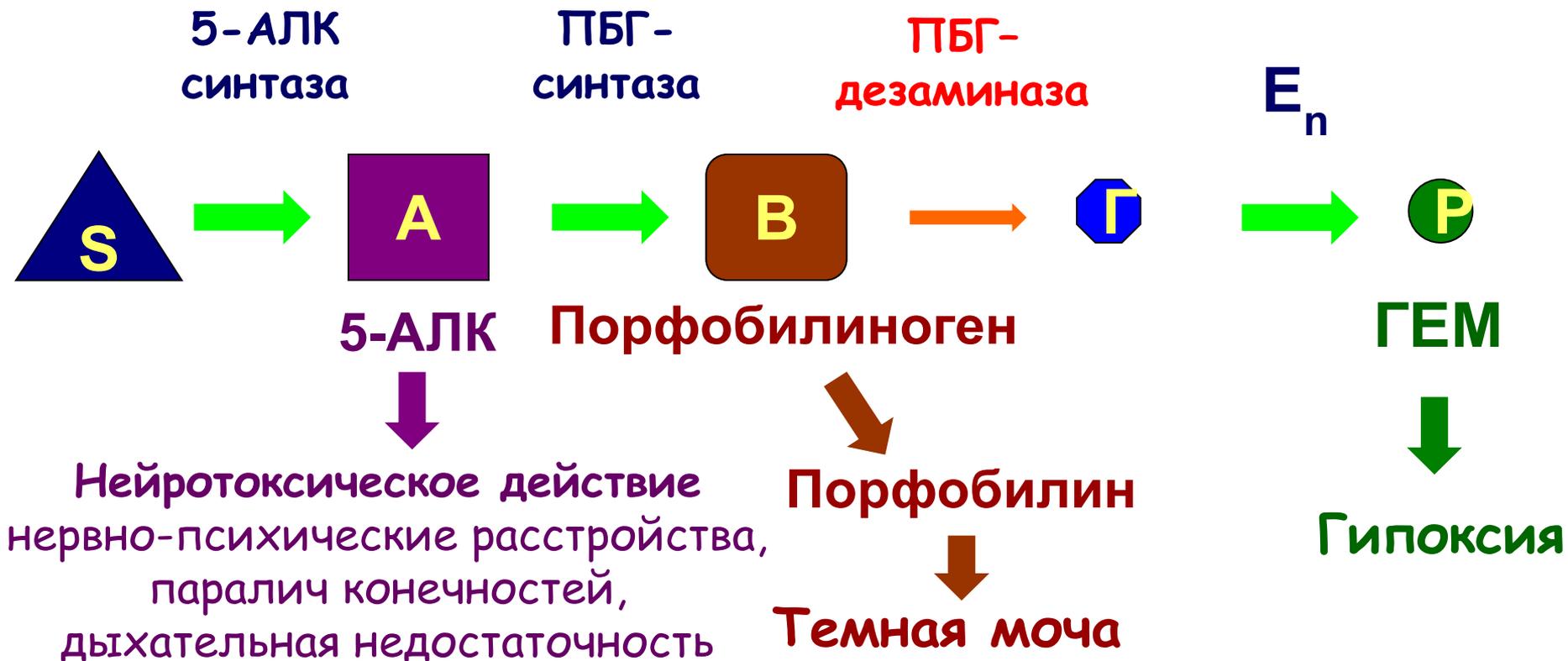
- ✓ нарушения обмена аминокислот: *фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия и др.*;
- ✓ нарушения углеводного обмена: *галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, гликогенозы*;
- ✓ нарушения липидного обмена: *липидозы*;
- ✓ нарушения обмена нуклеиновых оснований: *подагры, синдрома Леш-Нихана и др.*;
- ✓ нарушение обмена в соединительной ткани: *мукополисахаридозы, хондродистрофия и др.*;
- ✓ дефекты ферментов в ЖКТ: *муковисцидоз, целиакия, непереносимость лактозы и др.*
- ✓ нарушения обмена стероидов и т.д.

В норме метаболический путь протекает следующим образом:



Из-за дефекта в метаболическом пути (цикле, шунте) одного из ферментов в организме происходит накопление промежуточных продуктов (часто токсичных в высоких концентрациях) и дефицит конечных продуктов, что приводит к клиническим проявлениям

Острая перемежающаяся порфирия



2. Приобретенные энзимопатии

Приобретенные энзимопатии – это заболевания, вызванные нарушениями биосинтеза ферментов или их структуры и функции под действием внешних или внутренних факторов

Приобретенные энзимопатии делятся на:

- А) алиментарные;
- Б) токсические;
- В) вызванные различными патологическими состояниями организма.

А). Алиментарные энзимопатии – это заболевания, вызванные изменением количества или активности ферментов вследствие нарушения характера питания

Алиментарные энзимопатии вызываются дефицитом или дисбалансом в пище:

- ✓ витаминов (а-, гиповитаминозы);
- ✓ макро- и микроэлементов;
- ✓ аминокислот;
- ✓ жирных кислот;
- ✓ других БАВ

Например, алиментарная энзимопатия, вызванная недостаточностью витамина А, проявляется нарушением сумеречного зрения (куриная слепота), воспалением слизистых глаз, ЖКТ, кожи.

Б). Токсические энзимопатии – это заболевания, вызванные изменением количества или активности ферментов вследствие действия токсических веществ:

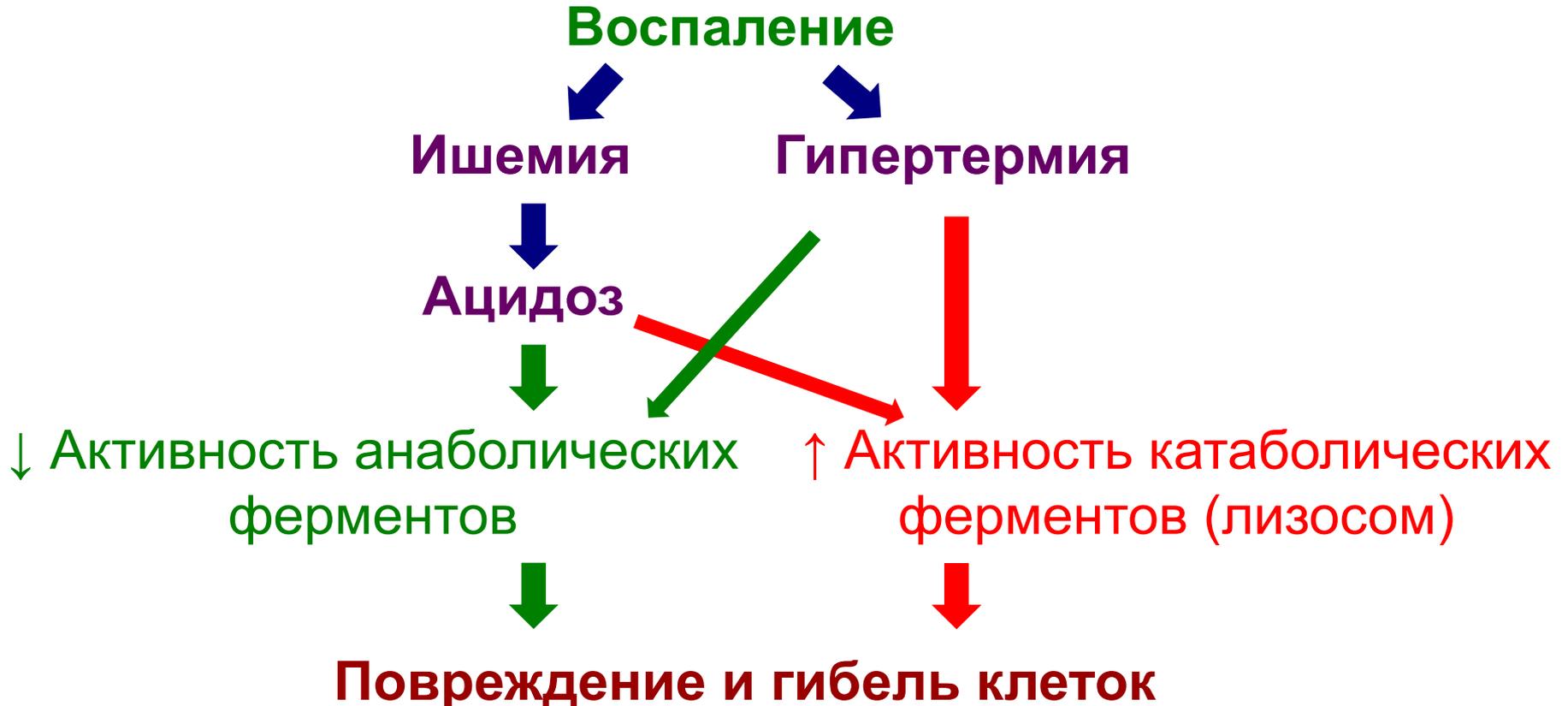
- ✓ ксенобиотиков (тяжелых металлов, пестицидов, гербицидов и т.д.)
- ✓ некоторых метаболитов в высоких концентрациях (алкоголь).

Примеры:

- ✓ Цианиды и СО прочно связываются с геминным Fe активного центра цитохромов, что угнетает их активность;
- ✓ Фториды угнетают активность ферментов, содержащих в активном центре Mg^{2+} ;
- ✓ Ингибиторы, содержащиеся в соевых продуктах, яйцах домашней птицы, угнетают активность протеаз ЖКТ - трипсина, химотрипсина, эластазы;
- ✓ Антивитамины, присутствующие в некоторых пищевых продуктах, разрушают витамины или конкурентно замещают их в молекулах ферментов, что приводит к угнетению активности этих ферментов.

В). Энзимопатии, вызванные различными патологическими состояниями организма

Так как ферменты имеют оптимумы t , pH и давления, практически любое заболевание, вызывающее нарушения КОС, изменение температуры тела, концентрации гормонов, активаторов и ингибиторов, меняет активность ферментов организма



II. Энзимодиагностика

Энзимодиагностика (энзим[ы] + греч. *diagnostikos* способный распознавать) – методы диагностики болезней, патологических состояний и процессов, основанные на определении активности ферментов в биологических жидкостях.

Энзимодиагностика имеет несколько направлений:

- А. Определение активности органо-, органеллоспецифических ферментов и их изоферментов в биологических жидкостях;
- Б. Определение активности ферментов и их констант (K_m , t , pH);
- В. Определение концентрации органических веществ с помощью ферментов

А. Определение активности органо-, органеллоспецифических ферментов и их изоферментов

Определение в биологических жидкостях активности ферментов и их изоферментов позволяет установить локализацию патологического процесса, его стадию, тяжесть, а также эффективность его лечения

Ферменты плазмы крови по происхождению можно разделить:

- ✓ **секреторные ферменты** - секретируются определенными органами в плазму крови, где выполняют свою функцию. *Например: ЛПЛ, ЛХАТ, ферменты свертывающей и противосвертывающей системы крови;*
- ✓ **экскреторные ферменты** - синтезируются в железах ЖКТ, выделяются в просвет ЖКТ, где обеспечивают процесс пищеварения. В кровь эти ферменты попадают при повреждении желез. *Например: при панкреатите в крови обнаруживается панкреатическая липаза, амилаза, трипсин и т.д., при воспалении слюнных желез - амилаза слюны.*

✓ **клеточные ферменты** - функционируют только внутри клеток, в плазму крови они попадают во время повреждения (под действием медиаторов воспаления и т.д.) и гибели клеток (при некрозе). К ним относятся общие, органо- и органеллоспецифические ферменты.

За счет естественной гибели клеток клеточные ферменты имеют в плазме крови постоянно низкую активность. При поражении органа происходит значительный выход ферментов из его клеток и многократное увеличение активности этих ферментов в плазме крови.

Например:

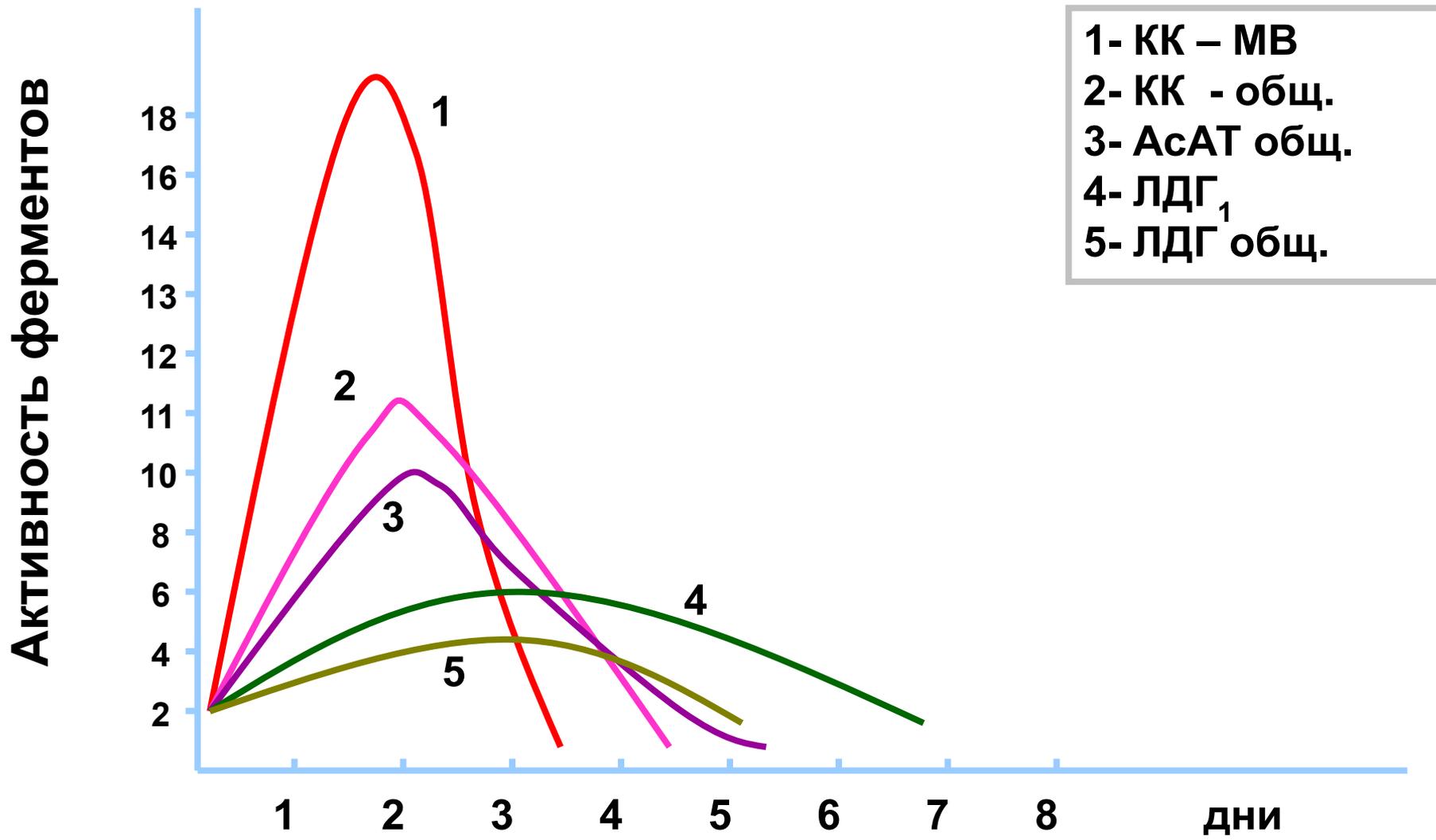
АСТ много в миокарде, по убыванию меньше в печени, скелетной мускулатуре, ЦНС, почках, семенниках. Активность в сыворотке крови 6-25МЕ/л

АЛТ много в печени, поджелудочной железе, миокарде, скелетной мускулатуре. Активность в сыворотке крови 6-26МЕ/л.

Активность обеих трансаминаз в сыворотке крови возрастает в десятки раз при инфаркте миокарда (АСТ>АЛТ), при остром инфекционном гепатите (АЛТ>АСТ), а также при циррозе печени и мышечной дистрофии

Заболевание	Изоферменты					
	ЛДГ	ЛДГ-1	ЛДГ-2	ЛДГ-3	ЛДГ-4	ЛДГ-5
Инфаркт миокарда	++	+	+			
Заболевания легких	+			+	+	
Вирусный гепатит	+				+	+
Токсический гепатит	+				+	+
Цирроз печени	+				+	+
Миелолейкоз	++		+	+		
Гранулоцитоз	++		+	+		
Разрушение тромбоцитов (эмболии, гемотрансфузии)	+		+	+	+	
Панкреатит	+		+	+		
Мегалобластическая анемия	+++	+	+			
Гемолитическая анемия	+++	+	+			
Почечные заболевания	++	+	+			
Миопатия	++	+	+			

Кинетика выхода в кровь тканевых ферментов при остром инфаркте миокарда



Б. Определение активности ферментов и их констант (K_m , t , pH)

Это направление используют для диагностики наследственных патологий и выявления механизмов патогенеза ряда заболеваний

В. Определение концентрации органических веществ с помощью ферментов

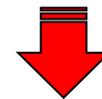
Использование ферментов в качестве реактивов позволяет определять концентрацию органических веществ с высокой точностью, так как ферменты обладают высокой чувствительностью и избирательностью к своим субстратам

Ферментативный метод определения концентрации глюкозы

Глюкозооксидаза



Пероксидаза



Фотометрия при 505нм

III Энзимотерапия

Энзимотерапия – применение ферментов животного, бактериального или растительного происхождения и регуляторов активности ферментов с лечебной целью

Лекарственные препараты создаются на основе:

1. ферментов;
2. коферментов и витаминов;
3. ингибиторов и активаторов ферментов

1. Лекарственные препараты на основе ферментов

В настоящее время в терапии различных болезней используются несколько десятков разных ферментных препаратов.

Применения ферментов для лечебных целей ведется в 2 направлениях:

- Заместительная терапия (Восполнение дефицита в организме фермента путем введения в организм нужного фермента).
- Неспецифическое использование специфических свойств отдельных ферментов для устранения патологического процесса.

В качестве лекарственных препаратов наиболее широко используются гидролитические ферменты

А. Протеолитические ферменты применяются при нарушении пищеварения:

Из слизистой желудка телят и ягнят молочного возраста выделяют экстракт, который содержит пепсин и другие протеолитические ферменты. Из него делают препараты: **Абомин и **Ацидин-пепсин**:**



Эти препараты используются для лечения заболеваний ЖКТ, сопровождающихся нарушением переваривающей способности и понижением кислотности желудочного сока (гастриты, гастроэнтериты, энтероколиты).

Из поджелудочных желез забойного скота выделяют экстракт, который содержит трипсин, амилазу, липазу, химотрипсин и другие протеолитические ферменты. Из него делают множество препаратов, например: **Панкреатин, Креон, Мезим:**



Эти препараты используются для компенсации недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы и улучшения пищеварения

Препараты, комбинированных из разных ферментов

Из экстракта поджелудочной железы (панкреатина), компонентов бычьей желчи и гемицеллюлазы делают препараты: **Фестал**, **Панзинорм-форте**, **Энзистал**:



Их назначают при недостаточной экзокринной функции поджелудочной железы в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в еде

Препараты, содержащие дисахаридазы

Лактазная недостаточность (гиполактазия, алактазия). встречается у 30% населения, проявляется желудочно-кишечными расстройствами после употребления молока и молочных продуктов.

Для лечения лактазной недостаточности используют препарат **Тилактазу**, содержащий пищеварительный фермент лактазу, которая расщепляет лактозу на простые сахара

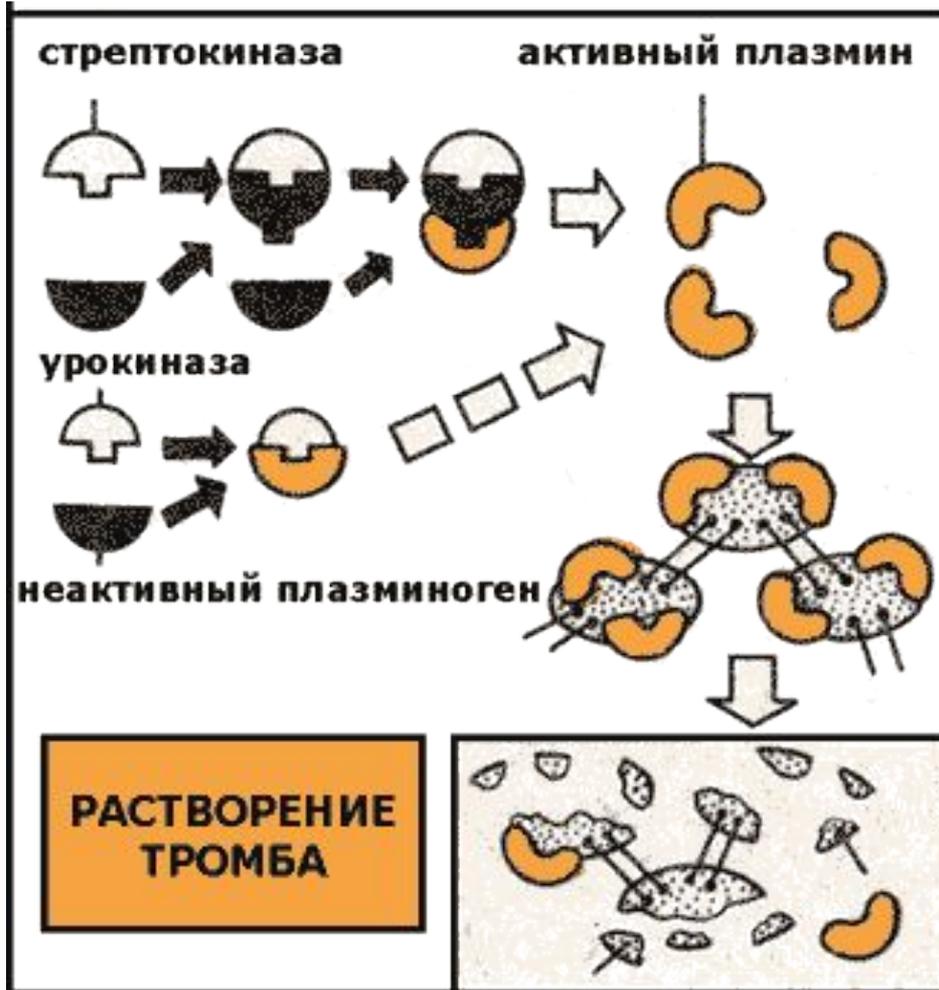


Б. Тромболитическая терапия:

Стрептокиназа, урокиназа - ферменты превращающие плазминоген в **плазмин**, который лизирует тромб. Применяются для предотвращения и лечения тромбозов, эмболии, инфаркта миокарда, закупорки сосудов сетчатки глаза.



Свертывание крови



ЗАТЯГИВАНИЕ РАНЫ, ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБА

В. Противовоспалительная ферментная терапия:

- С помощью протеаз лечат невриты, гангрены, пролежни, ожоги, последствия вывихов, сдавлений или разрывов, ликвидируют гематомы, устраняют боль.
- Протеазы способствуют заживлению фурункулов, карбункулов, глубоких абсцессов и свищей.
- Протеиназы используют для лечения заболеваний легких и дыхательных путей, благодаря своему фибринолитическому и муколитическому действию, они быстро разжижают различные секреты и экссудаты, чем способствуют их удалению из дыхательных путей
- Протеазы используют в пластической, гнойной хирургии для ускоренного заживления ран, предотвращения образования рубцов и спаек.

Протеолитические ферменты, гидролизуя белки некротизированных тканей, способствуют очищению раны, уменьшению воспаления и ускорению заживления.

Из поджелудочных желез забойного скота выделяют фермент коллагеназу, из которой делают препараты: **Коллализин, Коллагеназу, Ферменкол**



Препараты с **коллагеназой** расщепляют коллагеновые волокна, способствуют расплавлению струпов и некротических тканей, возникших после ожогов, отморожений и трофических язв, более раннему появлению грануляционной ткани и эпителизации, предупреждают развитие грубых (типа келоидных) рубцов, способствуют сохранению функции суставов.

Ферментативные препараты с трипсином, химотрипсином



Повязки для лечения ожогов

1. Салфетка марлевая с трипсином «Протеокс-Т».
2. Салфетка марлевая с трипсином и мексидолом «Протеокс-ТМ».
3. Повязка из марли и впитывающего нетканого материала с трипсином «ПАМ-Т».
4. Повязка из марли и впитывающего нетканого материала с трипсином и лизоцимом «ПАМ-ТЛ».
5. Салфетка марлевая с лизоамидазой «Лизоамид».
6. Повязка из марли и впитывающего нетканого материала с хитозаном и протеолитическим комплексом из гепатопанкреаса краба «Мультиферм».

САЛФЕТКА
С ТРИПСИНОМ

ПРОТЕОКС -Т

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ РАН
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Протеолитическая активность не менее 0,1 ПЕ/г
Состав:
трипсин кристаллический
диальдегидцеллюлоза

**СТЕРИЛЬНО!
АТРАВМАТИЧНО!
ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ!**

ТУ 9393-011-05824192-2003

патент РФ № 2142818

КОЛ-ВО 1 ШТ 10 X 10 CM

Официальный дистрибьютор
ООО «БОНОКСА»
По вопросам закупок обращаться:
(495) 225 50 95, info@bonoxa.com
109387, г. Москва, ул. Люблинская, д. 42

ДИА www.diacatalog.ru

ПОВЯЗКА
С ТРИПСИНОМ

ПАМ - Т

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ РАН С БОЛЬШИМ
КОЛИЧЕСТВОМ РАНЕВОГО ОТДЕЛЯЕМОГО

Протеолитическая активность не менее 0,1 ПЕ/г
Состав:
трипсин, диальдегидцеллюлоза,
впитывающий слой

**СТЕРИЛЬНО!
АТРАВМАТИЧНО!
ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ!**

ТУ 9393-012-05824192-2003

патент РФ № 2142818

КОЛ-ВО 1 ШТ 10 X 10 CM

Производитель ООО НТЦ РИА «ПОЛИФЕРМ»
105118, г. Москва, ул. Кирпичная, д. 6

SMED.RU

САЛФЕТКА
С ЛИЗОАМИДАЗОЙ

ЛИЗОАМИД

ЛЕЧЕНИЕ ОЖОГОВ И ГНОЙНЫХ РАН С
ПОВЫШЕННОЙ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТЬЮ

Протеолитическая активность не менее 0,1 ПЕ/г
Бактериолитическая активность не менее 5,0 ЛЕ/г
Состав: лизоамидаза, диальдегидцеллюлоза

**СТЕРИЛЬНО!
АТРАВМАТИЧНО!
ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ!**

ТУ 9393-014-05824192-2007

патент РФ № 2127609

КОЛ-ВО 1 ШТ 10 X 10 CM

Производитель ООО НТЦ РИА «ПОЛИФЕРМ»
105118, г. Москва, ул. Кирпичная, д. 6

SMED.RU

мультиферм

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ АППЛИКАЦИЯ

Состав:
Протеолитический комплекс из гепатопанкреаса краба
Хитозан
Диальдегидцеллюлоза

**СТЕРИЛЬНО!
АТРАВМАТИЧНО!
ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ!**

ТУ 9393-025-05824192-2006

патент РФ № 2268751

КОЛ-ВО 1 ШТ 10 X 10 CM

Официальный дистрибьютор
ООО «БОНОКСА»
По вопросам закупок обращаться:
(495) 225 50 95, info@bonoxa.com
109387, г. Москва, ул. Люблинская, д. 42

Гиалуронидазы – (лидаза, ронидаза) – ферменты, специфическим субстратом которых является гиалуронованная кислота, основа межклеточного матрикса соединительной ткани. Ферменты применяются для размягчения рубцов, возникших после ожогов и операций. рассасывания гематом. контрактуры суставов и т.д.



Г. Противовирусная ферментная терапия:

- Вирусы, находясь вне клетки, не способны вырабатывать ингибиторы для защиты собственных белков от действия протеаз. Ферментами можно разрушить или инактивировать белковую оболочку вируса в период его внеклеточного существования.
- **Протеазы** используют при лечении опоясывающего лишая, вирусной пневмонии, паротита (свинка), кори, краснухи.

Нуклеазы (ДНК-аза, РНК-аза) разрушают ДНК вирусов, не повреждая вместе с тем ДНК клеток макроорганизма. Используются для лечения некоторых вирусных заболеваний (герпес, аденовирусный конъюнктивит, вирусный менингит, ОРВИ и др.).

В препарате **пульмозим** α-ДНКаза используется как муколитик, она расщепляет внеклеточную ДНК, содержащуюся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете. Это способствует разжижению и быстрому удалению секрета из дыхательных путей



Ферменты, расщепляющие нуклеиновые кислоты (дезоксирибонуклеазы и рибонуклеазы) используют при лечении аденовирусных инфекций (опоясывающем лишае, вирусных пневмониях).



Д. Системная энзимотерапия – использование полиферментных препаратов широкого спектра действия

Вобэнзим содержит **панкреатин**, папаин (из растения *Carica Papaya*), **бромелаин** (из ананаса обыкновенного), трипсин, химотрипсин, амилаза, липаза и **рутин** (группа витамина Р).

Флогэнзим содержит **трипсин**, **бромелаин** и **рутозид**.

Они обладают противовоспалительным, антиагрегационное, противоотечным, фибринолитическим, и вторично анальгетическим действием.

Используются при острых воспалениях, травмах, ранениях, после операций, ожогах, ревматических заболеваниях, дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника, ИБС, гепатит.



2. Лекарственные препараты на основе коферментов и витаминов

Коферментные препараты: *кокарбоксилаза, рибофлавина мононуклеотид, флавионат, пиридоксальфосфат, кобамамид* и витамины используют для усиления активности ряда ферментов



табл. п.о. 20 мг,
бл. п.о. 50 мг, п.о. 100 мг



3. Лекарственные препараты на основе ингибиторов и активаторов ферментов

А. Ингибиторы протеаз

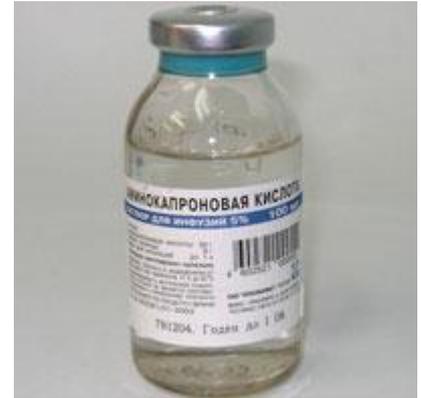
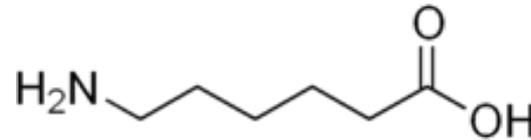
- Ингибиторы протеолитических ферментов применяются при лечении острого панкреатита. Основной причиной развития панкреатита является активация ферментов поджелудочной железы непосредственно в протоках с помощью особых факторов — цитокиназ, превращающих трипсиноген в трипсин.
- Для лечения острого панкреатита используются ингибиторы трипсина: **тразилол** (получают из околоушной железы крупного рогатого скота), **пантрипин** (из поджелудочной железы) и **контрикал** (из легких).
- Введение препаратов проводится внутривенно.

Б. Ингибиторы фибринолиза

- Антитрипсиновые препараты (трасилол, контрикал, пантрипин) используются также для лечения и профилактики кровотечений, вызванными активацией в организме процессов фибринолиза при проведении хирургических операций и в послеоперационном периоде. Они образуют неактивный комплекс с фибринолизином крови, предотвращая тем самым его влияние на фибрин .



Другая группа ингибиторов фибринолиза включает синтетические препараты, из которых наибольшее распространение получила аминокaproновая кислота.

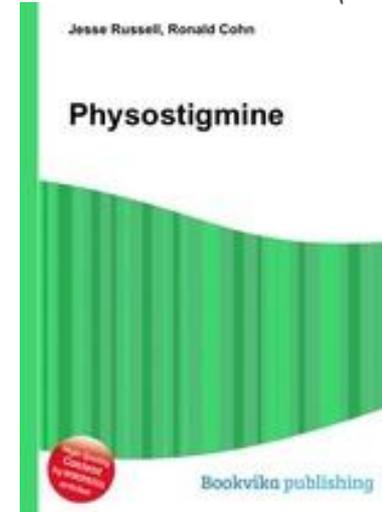
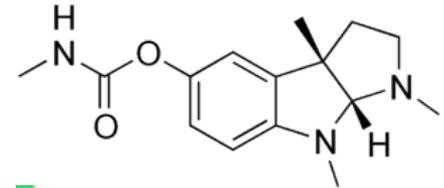
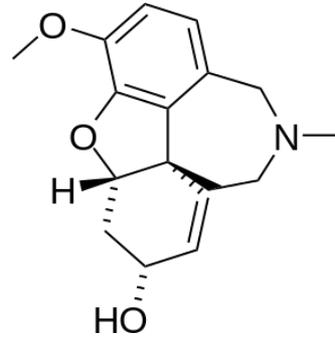
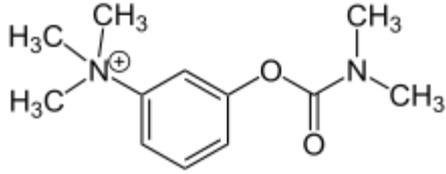


- АКК похожа на лизин: блокирует по конкурентному типу каталитический центр фермента, который связывается с лизиновым концом плазминогена. Также АКК снижает активность самого плазмина.
- Синтетические ингибиторы фибринолиза назначают внутрь или внутривенно при фибринолитических кровотечениях, возникающих во время операций на сердце, легких, мозге, надпочечниках и других органах, богатых тканевыми лизокиназами, активирующими плазминоген.

Б. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы подавляют действие этого фермента и тем самым способствуют накоплению и усилению действия ацетилхолина.
- Эффект М- и Н-холиномиметическое действие: повышение тонуса и сократительной активности гладких мышц, замедление пульса, снижение сократительной способности миокарда и скорости распространения возбуждения по проводящим путям, усиление секреции разных желез (М-холиномиметический эффект), обеспечение в малых дозах передачи импульсов в вегетативных ганглиях и усиления нервно-мышечной передачи (никотиноподобный эффект).
- Препараты-ингибиторы ацетилхолинэстеразы бывают обратимыми (**физостигмин, прозерин, галантамин**) и необратимыми (**фосфакол, армин, пирофос**) (*к этой группе относятся и фосфорорганические соединения — инсектициды, пестициды и др.*)

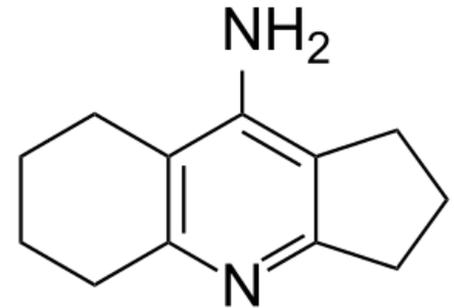
Обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы



- Препараты взаимодействуют с анионным и эстеразным центрами ацетилхолинэстеразы, вызывая временное угнетение активности фермента
- Применяются в офтальмологии (для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при глаукоме), при лечении миастении, атонии кишечника и мочевого пузыря.
- Противопоказаны при бронхиальной астме.

Нейромидин

- заболевания периферической нервной системы (моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии);
- заболевания ЦНС (бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями);
- атония кишечника (лечение и профилактика)(дополнительно для таблеток).



В. Ингибиторы моноаминоксидазы

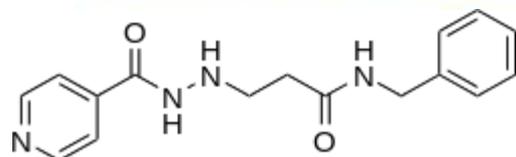
- MAO — фермент, вызывающий окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов: норадреналина, дофамина, серотонина - основных нейромедиаторов, способствующих передаче нервного возбуждения в центральной нервной системе.
- Ингибиторы MAO **ипразид и ниаламид** (1 поколение) (производные гидразина) способствуют накоплению моноаминов в синаптической щели и повышают активность моноаминергических систем мозга, которая снижается при депрессивных состояниях.
- Препараты применялись при нейровегетативных и соматических заболеваниях с явлениями **депрессий**. Препараты усиливают и увеличивают продолжительность действия снотворных веществ обезболивающих и других нейротропных средств.
- Инактивируют некоторые ферменты печени, участвующие в обезвреживании токсических продуктов и обладают высокой токсичностью.
- При их применении следует исключить употребление пищевых продуктов (сыр, кофе, пиво), содержащих тирамин и фенилэтиламин (обладающие сосудосуживающим и гипертензивным действием), разрушающихся в тонком кишечнике и печени под влиянием MAO.

ЭВОЛЮЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

IV-V поколение

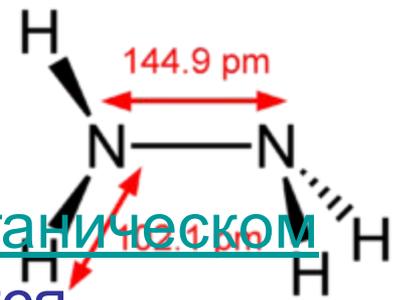
I поколение

II-III поколение



Ниаламид

Гидразин



Гидразин - восстановитель, применяется в органическом синтезе Гидразин - восстановитель, применяется в органическом синтезе, в производстве пластмасс Гидразин - восстановитель, применяется в органическом синтезе, в производстве пластмасс, резины Гидразин - восстановитель, применяется в органическом синтезе, в производстве пластмасс, резины, инертных газов ВЗ чатых в КО лива.



Мессершмитт ME-163 (Германия)



Дельта-II (США)

Токсичность гидразина

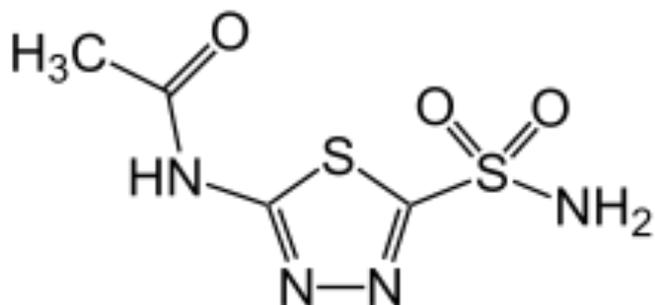
Гидразин высокотоксичен. Небольшие концентрации гидразина вызывают раздражение глаз, дыхательных путей. При повышении концентрации начинается головокружение, головная боль и тошнота. Далее следуют судороги, токсический отёк лёгких, а за ними — кома и смерть.

Основными механизмами, лежащими в основе токсического действия гидразина и его производных на ЦНС, являются:

1. снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях мозга;
2. инактивация ферментов, кофактором которых является пиридоксальфосфат и, в частности, энзимов, участвующих в метаболизме ГАМК;
3. снижение содержания ГАМК и, как следствие этого, подавление тормозных процессов в ЦНС;
4. **снижение активности моноаминоксидазы (МАО)** и повышение содержания биогенных аминов (норадреналин, дофамина, серотонина) в ЦНС.

Г. Ингибиторы карбоангидразы

- Карбоангидраза 1 — фермент, участвующий в процессе гидратации и дегидратации H_2CO_3 , преимущественно в клетках проксимальных почечных канальцев.
- Его ингибитором является **диакарб**, используемый в качестве мочегонного средства (диуретика).
- уменьшение образования H_2CO_3 приводит к снижению реабсорбции HCO_3^- и Na^+ эпителием канальцев и повышению выделения их с мочой, в связи с чем увеличивается выделение воды. Одновременно происходит увеличение выделения с мочой K^+ .
- В связи с усиленным выведением HCO_3^- из организма уменьшается щелочной резерв крови и может развиваться ацидоз

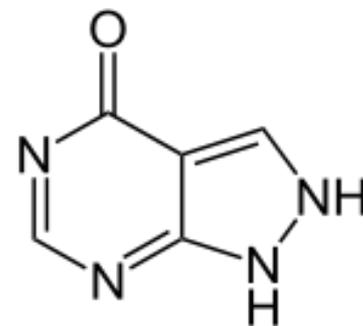


Препарат **Бринзоламид** является **ингибитором карбоангидразы II**. Используется для понижения внутриглазного давления у больных с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой



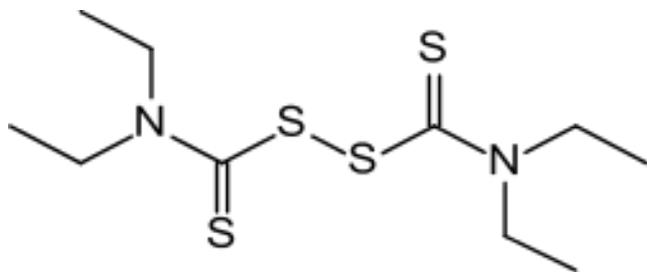
Д. Ингибиторы ксантиноксидазы

- **Аллопуринол** является конкурентным ингибитором ксантиноксидазы. Этот фермент катализирует образование мочевой кислоты из пуриновых оснований. Под действием аллопуринола понижается образование солей мочевой кислоты (уратов) в крови и отложение их в тканях. Уменьшается также выделение уратов почками, что снижает вероятность образования в них камней.
- Аллопуринол назначают для лечения и профилактики подагры и некоторых форм мочекаменной болезни, сопровождающихся гиперурикемией (повышением содержания уратов в крови).



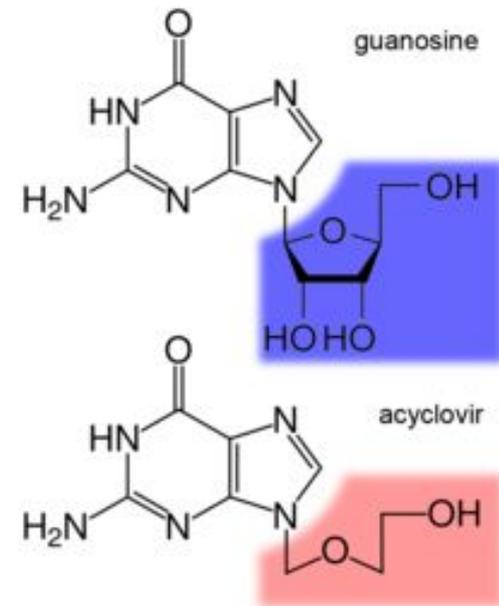
Е. Ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы

- Препараты **тетурам** и **циамид** применяют для лечения хронического алкоголизма.
- Алкоголь в организме окисляется через ацетальдегид в уксусную кислоту.
- Тетурам, блокируя ацетальдегидоксидазу, задерживает окисление и увеличивает концентрацию ацетальдегида в крови.
- Ацетальдегид приводит к изменению дыхания и кровообращения, сопровождающимся неприятными ощущениями: покраснение и чувство жара в лице и верхней части туловища, затруднение дыхания, шум в голове, сердцебиение, чувство страха, иногда озноб; артериальное давление значительно понижается.
- Назначая алкоголь на фоне действия тетурама вырабатывают отрицательный условный рефлекс на вкус и запах спиртных напитков и добиваются определенной непереносимости алкоголя



особенно эффективный в отношении вирусов простого герпеса (Ацикловир, Zovirax, Зовиракс) — противовирусный препарат, особенно эффективный в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса (Ацикловир, Zovirax, Зовиракс) — противовирусный препарат, особенно эффективный в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса (лишай) и ветряной оспы.

- Является аналогом пуринового является аналогом пуринового нуклеозида является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК.
- Разработчик ацикловира — американский фармаколог Гертруда Белл Элайн Разработчик ацикловира — американский фармаколог Гертруда Белл Элайн — в 1988 году стала

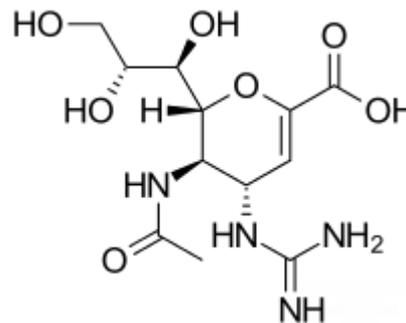


3. Ингибиторы нейраминидазы

Реленза Занамивир* (Zanamivirum)

Показания:

- лечение и профилактика инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А и В, у детей старше 5 лет и взрослых;



Противовирусный препарат, высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа).

Вирусная нейраминидаза обеспечивает высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки и может ускорять проникновение вируса через слизистый барьер к поверхности эпителиальных клеток, тем самым обеспечивая инфицирование других клеток дыхательных путей.

Ингибирующая активность занамивира включает все 9 подтипов нейраминидаз вирусов гриппа, в т.ч. циркулирующие и вирулентные для различных видов.

Спасибо за внимание!