***Оглавление***

Введение

1. Физиология возбудимых тканей

2. Строение и основные свойства клеточных мембран и ионных каналов

Строение и функции клеточных мембран

Природа возбуждения

3. Физиология нервной ткани

Строение и морфофункциональная классификация нейронов

Рецепторы. Рецепторный и генераторный потенциалы

4. Физиология синапсов

Химические синапсы

5. История вопроса

6. Классификация антиадренергических средств

7. Механизм действиия антиадренергических средств

Симпатолитические средства

Адреноблокирующие средства

8. Методы получения некоторых препаратов

Метопролол

Теразозин

Анаприлин

9. Фармакопейный анализ

Атенолол

Аминазин

Анаприлин

Литература

# ***Введение***

Человек обычно не ощущает биения своего сердца и поэтому не воспринимает его ритма. Появление же аритмии воспринимается как перебои, нарушение ритма, замирание сердца, учащенное сердцебиение. Многие виды аритмии не представляют серьезной угрозы для жизни, но способны вызвать общее угнетенное состояние организма, однако при первых признаках таких отклонений желательно проконсультироваться с врачом. Аритмия может проявиться как в пожилом, так и в совсем молодом возрасте.

Отклонение от показаний 60 ударов в минуту в сторону уменьшения частоты сердечных сокращений в кардиологии называется брадикардией. Физиологическая брадикардия может развиться под влиянием заболевания вегетативной нервной системы.

Нарушение сердечного ритма напрямую связано с истощенной нервной системой. Аритмия часто возникает у больных с заболеваниями центральной и вегетативной нервной системы.

Артериальная гипертония (АГ) является самым частым сердечно-сосудистым заболеванием, а ее осложнения, прежде всего - мозговой инсульт и инфаркт миокарда, вносят значительный вклад в структуру общей смертности. В настоящее время является абсолютно доказанным, что адекватное лечение АГ способно значительно снизить вероятность этих осложнений и соответственно существенно улучшить прогноз жизни больных. К сожалению, АГ очень часто остается нераспознанной, еще чаще больные, с уже выявленной АГ, не получают полноценного лечения.

Адекватное лечение АГ подразумевает обязательное снижение артериального давления (АД) до нормальных значений.

Для достижения значительного и стойкого снижения АД нередко недостаточно назначения только одного гипотензивного препарата и требуется использовать комбинации различных гипотензивных препаратов.

Совместное назначение дигидропиридинов и β-адреноблокаторов является, пожалуй, наиболее оправданной комбинацией. Оно не только приводит к значительному снижению АД за счет взаимного потенцирования эффекта, но и существенно уменьшает риск появления побочных эффектов каждого из препаратов.

β-Адреноблокаторы уменьшают выраженность активации симпатической нервной системы в ответ на прием дигадропиридинов: они препятствуют появлению тахикардии и уменьшают выраженность эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией - покраснения кожных покровов, чувства жара и пр. Дигидропиридины, в свою очередь, уменьшают выраженность брадикардии в ответ на применение β-адреноблокаторов.

Уменьшение частоты сердечных сокращений является благоприятным прогностическим признаком. Именно за счет этого, по мнению большинства исследователей, β-адреноблокаторы обладают способностью улучшать Прогноз жизни у больных высокого риска.

Комбинированная терапия нифедипином и метопрололом давала более выраженный гипотензивный эффект, чем терапия только нифедипином. На фоне применения только нифедипина частота сердечных сокращений незначительно увеличивалась, при добавлении к терапии нифедипином метопролола наблюдалось существенное уменьшение этого показателя.

Комбинированная терапия дигадропиридиновыми антагонистами кальция и β-адреноблокаторами приводит к более выраженному снижению АД, чем монотерапия каждым из этих препаратов и значительно снижает риск появления побочных и неблагоприятных эффектов.

антиадренергическое средство клеточная мембрана

# ***1. Физиология возбудимых тканей***

Основным свойством живых клеток является раздражимость, т.е. их способность реагировать изменением обмена веществ в ответ на действие раздражителей [1]. Возбудимость - свойство клеток отвечать на раздражение возбуждением. К возбудимым относят нервные, мышечные и некоторые секреторные клетки. Возбуждение - ответ ткани на ее раздражение, проявляющийся в специфической для нее функции (проведение возбуждения нервной тканью, сокращение мышцы, секреция железы) и неспецифических реакциях (генерация потенциала действия, метаболические изменения).

Одним из важных свойств живых клеток является их электрическая возбудимость, т.е. способность возбуждаться в ответ на действие электрического тока. Высокая чувствительность возбудимых тканей к действию слабого электрического тока впервые была продемонстрирована Гальвани в опытах на нервно-мышечном препарате задних лапок лягушки. Если к нервно-мышечному препарату лягушки приложить две соединенные между собой пластинки из различных металлов, например медь-цинк, таким образом, чтобы одна пластинка касалась мышцы, а другая - нерва, то мышца будет сокращаться (первый опыт Гальвани).

В доказательство справедливости своей точки зрения Гальвани предложил другой опыт: набрасывать на мышцу дистальный отрезок нерва, который иннервирует эту мышцу, при этом мышца также сокращалась (второй опыт Гальвани, или опыт без металла). Отсутствие металлических проводников при проведении опыта позволило Гальвани подтвердить свою точку зрения и развить представления о "животном электричестве", т.е. электрических явлениях, возникающих в живых клетках. Окончательное доказательство существования электрических явлений в живых тканях было получено в опыте "вторичного тетануса" Маттеуччи, в котором один нервно-мышечный препарат возбуждался током, а биотоки сокращающейся мышцы раздражал нерв второго нервно-мышечного препарата.

В конце XIX века благодаря работам Л. Германа, Э. Дюбуа-Раймона, Ю. Бернштейна стало очевидно, что электрические явления, которые возникают в возбудимых тканях, обусловлены электрическими свойствами клеточных мембран.

# ***2. Строение и основные свойства клеточных мембран и ионных каналов***

Согласно современным представлениям, биологические мембраны образуют наружную оболочку всех животных клеток и формируют многочисленные внутриклеточные органеллы [1]. Наиболее характерным структурным признаком является то, что мембраны всегда образуют замкнутые пространства, и такая микроструктурная организация мембран позволяет им выполнять важнейшие функции.

# ***Строение и функции клеточных мембран***

1. Барьерная функция выражается в том, что мембрана при помощи соответствующих механизмов участвует в создании концентрационных градиентов, препятствуя свободной диффузии. При этом мембрана принимает участие в механизмах электрогенеза. К ним относятся механизмы создания потенциала покоя, генерация потенциала действия, механизмы распространения биоэлектрических импульсов по однородной и неоднородной возбудимым структурам.

. Регуляторная функция клеточной мембраны заключается в тонкой регуляции внутриклеточного содержимого и внутриклеточных реакций за счет рецепции внеклеточных биологически активных веществ, что приводит к изменению активности ферментных систем мембраны и запуску механизмов вторичных "месенджеров" ("посредников").

. Преобразование внешних стимулов неэлектрической природы в электрические сигналы (в рецепторах).

. Высвобождение нейромедиаторов в синаптических окончаниях.

Современными методами электронной микроскопии была определена толщина клеточных мембран (6-12 нм). Химический анализ показал, что мембраны в основном состоят из липидов и белков, количество которых неодинаково у разных типов клеток.

В настоящее время можно говорить о нескольких видах моделей клеточной мембраны, среди которых наибольшее распространение получила жидкостно-мозаичная модель.

Электрические характеристики мембран. Особая морфология клеточных мембран определяет их электрические характеристики, среди которых наиболее важными являются емкость и проводимость.

Емкостные свойства в основном определяются фосфолипидным бислоем, который непроницаем для гидратированных ионов и в то же время достаточно тонок (около 5 нм), чтобы обеспечивать эффективное разделение и накопление зарядов и электростатическое взаимодействие катионов и анионов. Кроме того, емкостные свойства клеточных мембран являются одной из причин, определяющих временные характеристики электрических процессов, протекающих на клеточных мембранах.

*Проводимость (g) -* величина, обратная электрическому сопротивлению и равная отношению величины общего трансмембранного тока для данного иона к величине, обусловившей его трансмембранной разности потенциалов.

Через фосфолипидный бислой могут диффундировать различные вещества, причем степень проницаемости (Р), т.е. способность клеточной мембраны пропускать эти вещества, зависит от разности концентраций диффундирующего вещества по обе стороны мембраны, его растворимости в липидах и свойств клеточной мембраны. Скорость диффузии для заряженных ионов в условиях постоянного поля в мембране определяется подвижностью ионов, толщиной мембраны, распределением ионов в мембране.

Проводимость мембраны является мерой ее ионной проницаемости. Увеличение проводимости свидетельствует об увеличении количества ионов, проходящих через мембрану.

Строение и функции ионных каналов. Ионы Na+, К+, Са2+ Сl - проникают внутрь клетки и выходят наружу через специальные, заполненные жидкостью каналы. Размер каналов довольно мал (диаметр 0,5-0,7 нм). Расчеты показывают, что суммарная площадь каналов занимает незначительную часть поверхности клеточной мембраны.

Именно ионные каналы обеспечивают два важных свойства мембраны: селективность и проводимость.

Селективность, или избирательность, канала обеспечивается его особой белковой структурой. Большинство каналов являются электроуправляемыми, т.е. их способность проводить ионы зависит от величины мембранного потенциала. Канал неоднороден по своим функциональным характеристикам, особенно это касается белковых структур, находящихся у входа в канал и у его выхода (так называемые воротные механизмы).

Рассмотрим принцип работы ионных каналов на примере натриевого канала. Полагают, что в состоянии покоя натриевый канал закрыт. При деполяризации клеточной мембраны до определенного уровня происходит открытие m-активационных ворот (активация) и усиление поступления ионов Na+ внутрь клетки. Через несколько миллисекунд после открытия m-ворот происходит закрытие h-ворот, расположенных у выхода натриевых каналов (инактивация). Инактивация развивается в клеточной мембране очень быстро и степень инактивации зависит от величины и времени действия деполяризующего стимула.

Работа натриевых каналов определяется величиной мембранного потенциала в соответствии с определенными законами вероятности. Рассчитано, что активированный натриевый канал пропускает всего 6000 ионов за 1 мс. При этом весьма существенный натриевый ток, который проходит через мембраны во время возбуждения, представляет собой сумму тысяч одиночных токов.

При генерации одиночного потенциала действия в толстом нервном волокне изменение концентрации ионов Na во внутренней среде составляет всего 1/100000 от внутреннего содержания ионов Na гигантского аксона кальмара. Однако для тонких нервных волокон это изменение концентрации может быть весьма существенным.

Кроме натриевых, в клеточных мембранах установлены другие виды каналов, избирательно проницаемых для отдельных ионов: К+, Са2+, причем существуют разновидности каналов для этих ионов.

Ходжкин и Хаксли сформулировали принцип "независимости" каналов, согласно которому потоки натрия и калия через мембрану независимы друг от друга.

Свойство проводимости различных каналов неодинаково. В частности, для калиевых каналов процесс инактивации, как для натриевых каналов, не существует. Имеются особые калиевые каналы, активирующиеся при повышении внутриклеточной концентрации кальция и деполяризации клеточной мембраны. Активация калий-кальций зависимых каналов ускоряет реполяризацию, тем самым восстанавливая исходное значение потенциала покоя.

# ***Природа возбуждения***

В состоянии покоя между наружной и внутренней поверхностями мембраны клетки существует разность потенциалов, которая затем была названа мембранным потенциалом покоя или мембранным потенциалом [2]. Его величина у разных клеток колеблется от 60 до 90 мВ.

Было разработано несколько теорий возникновения и поддержания мембранного потенциала покоя. В 1949-52 гг. Ходжкин, Хаксли, Катц модифицировали и экспериментально обосновали мембранно-ионную теорию. Согласно этой теории мембранный потенциал покоя (МПП) обусловлен неодинаковой концентрацией ионов натрия, калия, кальция, хлора внутри клетки и во внеклеточной жидкости, а также неодинаковой проницаемостью для этих ионов поверхностной мембраны клетки. Цитоплазма нервных и мышечных клеток содержит в 30-50 раз больше ионов К+, в 8-10 раз меньше ионов Na+ и в 50 раз меньше ионов Cl-, чем внеклеточная жидкость. Следовательно, в состояний покоя существует асимметрия концентрации ионов внутри клетки и в окружающей ее среде.

В состоянии физиологического покоя мембрана нервных волокон в 25 раз более проницаема для ионов калия, чем для ионов натрия.

Поляризация мембраны при открытых калиевых каналах и наличии трансмембранного градиента концентраций калия, объясняется прежде всего утечкой внутриклеточного калия в окружающую клетку среду. Выход положительно заряженных ионов калия приводит к появлению положительного заряда на наружной поверхности мембраны. Органические анионы - крупномолекулярные соединения, которые несут отрицательный заряд, и для которых мембрана клетки непроницаема, придают в этих условиях внутренней поверхности мембраны отрицательный заряд.

В состоянии покоя наблюдаются небольшие потоки ионов калия и натрия (калия больше, чем натрия) через мембрану по их концентрационному градиенту, что в конечном итоге должно было бы привести к выравниванию концентрации этих ионов внутри клетки и в окружающей ее среде. Но в живых клетках этого не происходит, так как в клеточной мембране существует особый молекулярный механизм, который получил название натрий-калиевого насоса. Он обеспечивает выведение из цитоплазмы клетки ионов натрия и введении в цитоплазму ионов калия. Ионный насос перемещает ионы против их концентрационного градиента, следовательно, он работает с затратой энергии.

Таким образом, возникновение и поддержание мембранного потенциала покоя обусловлено избирательной проницаемостью мембраны клетки и работой натрий-калиевого насоса. Мембранный потенциал покоя создает электрическое поле. Электрическое поле мембранного потенциала покоя обеспечивает закрытое состояние активационных "ворот" натриевых каналов и открытое состояние инактивационных "ворот".

Регистрация электрических потенциалов в нервном и мышечном волокне или в нервной клетке показала, что при возбуждении происходит изменение МПП, возникает потенциал действия. Под влиянием раздражителя пороговой или сверхпороговой величины проницаемость мембраны клетки для ионов натрия возрастает. Ионы натрия устремляются внутрь клетки, что приводит к уменьшению величины мембранного потенциала покоя - деполяризация мембраны. В начале деполяризация развивается медленно. При уменьшении МПП до критического уровня деполяризации проницаемость мембраны для ионов натрия увеличивается в 500 раз и превышает проницаемость для ионов калия в 20 раз. В результате проникновения ионов натрия в цитоплазму и их взаимодействия с анионами разность потенциалов на мембране исчезает, а затем происходит перезарядка клеточной мембраны (инверсия заряда) - внутренняя поверхность мембраны заряжается положительно по отношению к ее наружной. Этот потенциал превышения достигает величины 30-50 мВ, после чего закрываются быстрые натриевые каналы - происходит инактивация натриевой проницаемости и открываются калиевые каналы. Начинается процесс восстановления исходного уровня мембранного потенциала покоя - реполяризация мембраны.

Потенциал действия может быть зарегистрирован двумя способами:

1) внеклеточным - с помощью электродов, приложенных к внешней поверхности клетки;

2) внутриклеточным - с помощью электродов, один из которых введен внутрь клетки, а другой расположен на ее поверхности.

При внеклеточном отведении в одиночном цикле возбуждения (потенциале действия) различают следующие фазы:

. Предспайк (препотенциал) - процесс медленной деполяризации мембраны до критического уровня деполяризации.

2. Пиковый потенциал или спайк (включая период перезарядки мембраны клетки).

. Отрицательный следовой потенциал - от критического уровня деполяризации до исходного уровня поляризации мембраны.

. Положительный следовой потенциал - увеличение мембранного потенциала покоя и постепенное возвращение его к исходной величине.

При внутриклеточном отведении регистрируются следующие состояния мембраны:) местное возбуждение, локальный ответ (начальная деполяризация мембраны);

b) деполяризация мембраны (восходящая часть спайка, включая инверсию);) реполяризация мембраны (нисходящая часть потенциала действия);) следовая деполяризация (соответствует отрицательному следовому потенциалу);) следовая гиперполяризация (соответствует положительному следовому потенциалу).

# ***3. Физиология нервной ткани***

# ***Строение и морфофункциональная классификация нейронов***

Структурной и функциональной единицей нервной системы является нервная клетка - нейрон [1].

*Нейроны* - специализированные клетки, способные принимать, обрабатывать, кодировать, передавать и хранить информацию, организовывать реакции на раздражении, устанавливать контакты с другими нейронами, клетками органов. Уникальными особенностями нейрона являются способность генерировать электрические разряды и передавать информацию с помощью специализированных окончаний - синапсов.

Выполнению функций нейрона способствует синтез в его аксоплазме веществ-передатчиков - *нейромедиаторов* (нейротрансмиттеры): ацетилхолина, катехоламинов и др.

Размеры нейронов колеблются от 6 до 120 мкм.

Число нейронов мозга человека приближается к 1011. На одном нейроне может быть до 10 000 синапсов. Если только эти элементы считать ячейками хранения информации, то можно прийти к выводу, что нервная система может хранить 1019 ед. информации, т.е. способна вместить практически все знания, накопленные человечеством. Поэтому вполне обоснованным является представление, что человеческий мозг в течение жизни запоминает все происходящее в организме и при его общении со средой. Однако мозг не может извлекать из памяти всю информацию, которая в нем хранится.

Для различных структур мозга характерны определенные типы нейронной организации. Нейроны, организующие единую функцию, образуют так называемые группы, популяции, ансамбли, колонки, ядра. В коре большого мозга, мозжечке нейроны формируют слои клеток. Каждый слой имеет свою специфическую функцию.

Клеточные скопления образуют серое вещество мозга. Между ядрами, группами клеток и между отдельными клетками проходят миелинизированные или немиелинизированные волокна: аксоны и дендриты.

Одно нервное волокно из нижележащих структур мозга в коре разветвляется на нейроны, занимающие объем 0,1 мм3, т.е. одно нервное волокно может возбудить до 5000 нейронов. В постнатальном развитии происходят определенные изменения в плотности расположения нейронов, их объема, ветвления дендритов.

*Строение нейрона*. Функционально в нейроне выделяют следующие части: воспринимающую - дендриты, мембрана сомы нейрона; интегративную - сома с аксонным холмиком; передающую - аксонный холмик с аксоном.

*Тело нейрона* (сома), помимо информационной, выполняет трофическую функцию относительно своих отростков и их синапсов. Перерезка аксона или дендрита ведет к гибели отростков, лежащих дистальней перерезки, а следовательно, и синапсов этих отростков. Сома обеспечивает также рост дендритов и аксона.

Сома нейрона заключена в многослойную мембрану, обеспечивающую формирование и распространение электротонического потенциала к аксонному холмику.

*Дендриты* - основное воспринимающее поле нейрона. Мембрана дендрита и синаптической части тела клетки способна реагировать на медиаторы, выделяемые аксонными окончаниями изменением электрического потенциала.

Обычно нейрон имеет несколько ветвящихся дендритов. Необходимость такого ветвления обусловлена тем, что нейрон как информационная структура должен иметь большое количество входов.

*Аксон* представляет собой вырост цитоплазмы, приспособленный для проведения информации, собранной дендритами, переработанной в нейроне и переданной аксону через аксонный холмик - место выхода аксона из нейрона. Аксон данной клетки имеет постоянный диаметр, в большинстве случаев одет в миелиновую оболочку, образованную из глии. Аксон имеет разветвленные окончания. В окончаниях находятся митохондрии и секреторные образования.

# ***Рецепторы. Рецепторный и генераторный потенциалы***

*Рецепторы* представляют собой специализированные образования, воспринимающие определенные виды раздражений [1].

Рецепторы обладают наибольшей чувствительностью к адекватным для них раздражениям. Рецепторы делят на четыре группы: механо-, термо-, хемо - и фоторецепторы. Каждую группу подразделяют на более узкие диапазоны рецепции. Например, зрительные рецепторы делятся на воспринимающие освещенность, цвет, слуховые - определенный тон, вкусовые - определенные вкусовые раздражения (соленое, сладкое, горькое) и т.д.

Рецепторный потенциал возникает при раздражении рецептора как результат деполяризации и повышения проводимости участка его мембраны, который называется рецептивным. Рецептивный участок мембраны имеет специфические свойства, в том числе биохимические, отличающие его от мембраны тела и аксона.

Возникший в рецептивных участках мембраны рецепторный потенциал электротонически распространяется на аксонный холмик рецепторного нейрона, где возникает генераторный потенциал.

*Афферентные нейроны* - нейроны, воспринимающие информацию. Как правило, афферентные нейроны имеют большую разветвленную сеть. Это характерно для всех уровней ЦНС. В задних рогах спинного мозга афферентными являются чувствительные нейроны малых размеров с большим числом дендритных отростков, в то время как в передних рогах спинного мозга эфферентные нейроны имеют тело большого размера, более грубые, менее ветвящиеся отростки. Эти различия нарастают по мере изменения уровня ЦНС к продолговатому, среднему, промежуточному, конечному мозгу. Наибольшие различия афферентных и эфферентных нейронов отмечаются в коре большого мозга.

Вставочные нейроны, или *интернейроны*, обрабатывают информацию, получаемую от афферентных нейронов, и передают ее на другие вставочные или на эфферентные нейроны.

Область влияния вставочных нейронов определяется их собственным строением (длина аксона, число коллатералей аксонов). Вставочные нейроны, как правило, имеют аксоны, терминали которых заканчиваются на нейронах своего же центра, обеспечивая прежде всего их интеграцию.

*Эфферентные нейроны* нервной системы - это нейроны, передающие информацию от нервного центра к исполнительным органам или другим центрам нервной системы. Например, эфферентные нейроны двигательной зоны коры большого мозга - пирамидные клетки, посылают импульсы к мотонейронам передних рогов спинного мозга, т.е. они являются эфферентными для этого отдела коры большого мозга. В свою очередь мотонейроны спинного мозга являются эфферентными для его передних рогов и посылают сигналы к мышцам. Основной особенностью эфферентных нейронов является наличие длинного аксона, обладающего большой скоростью проведения возбуждения.

# ***4. Физиология синапсов***

*Синапсами* называются контакты, которые устанавливают нейроны как самостоятельные образования [1]. Синапс представляет собой сложную структуру и состоит из пресинаптической части (окончание аксона, передающее сигнал), синаптической щели и постсинаптической части (структура воспринимающей клетки).

*Классификация синапсов*. Синапсы классифицируются по местоположению, характеру действия, способу передачи сигнала.

По местоположению выделяют нервно-мышечные синапсы и нейронейрональные, последние в свою очередь делятся на аксосоматические, аксоаксональные, аксодендритическис, дендросоматические.

По характеру действия на воспринимающую структуру синапсы могут быть возбуждающими и тормозящими.

По способу передачи сигнала синапсы делятся на электрические, химические, смешанные.

Характер взаимодействия нейронов. Определяется способом этого взаимодействия: дистантное, смежное, контактное.

Дистантное взаимодействие может быть обеспечено двумя нейронами, расположенными в разных структурах организма. Например, в клетках ряда структур мозга образуются нейрогормоны, нейропептиды, которые способны воздействовать гуморально на нейроны других отделов.

Смежное взаимодействие нейронов осуществляете и в случае, когда мембраны нейронов разделены только межклеточным пространством. Обычно такое взаимодействие имеется там, где между мембранами нейронов нет глиальных клеток.

Контактное взаимодействие обусловлено специфическими контактами мембран нейронов, которые образуют так называемые электрические и химические синапсы.

# ***Химические синапсы***

Структурно представлены пресинаптической частью, синаптической щелью и постсинаптической частью [1]. Пресинаптическая часть химического синапса образуется расширением аксона по его ходу или окончания. В пресинаптической части имеются агранулярныс и гранулярные пузырьки. Пузырьки (кванты) содержат медиатор. В пресинаптическом расширении находятся митохондрии, обеспечивающие синтез медиатора, гранулы гликогена и др. При многократном раздражении пресинаптического окончания запасы медиатора в синаптических пузырьках истощаются. Считают, что мелкие гранулярные пузырьки содержат норадреналин, крупные - другие катехоламины. Агранулярные пузырьки содержат ацетил холин. Медиаторами возбуждения могут быть также производные глутаминовой и аспарагиновой кислот.

Синаптические контакты могут быть между аксоном и дендритом (аксодендритические), аксоном и сомой клетки (аксосоматические), аксонами (аксоаксональные), дендритами (дендродендритические), дендритами и сомой клетки.

Действие медиатора на постсинаптическую мембрану заключается в повышении ее проницаемости для ионов Na+. Возникновение потока ионов Na+ из синаптической щели через постсинаптическую мембрану ведет к ее деполяризации и вызывает генерацию *возбуждающего постсинаптического потенциала (*ВПСП).

Для синапсов с химическим способом передачи возбуждения характерны *синоптическая задержка проведения возбуждения*, длящаяся около 0,5 мс, и развитие *постсинаптического потенциала (*ПСП) в ответ на пресинаптический импульс. Этот потенциал при возбуждении проявляется в деполяризации постсинаптической мембраны, а при торможении - в гиперполяризации ее, в результате чего развивается *тормозной постсинаптический потенциал (*ТПСП). При возбуждении проводимость постсинаптической мембраны увеличивается.

ВПСП возникает в нейронах при действии в синапсах ацетилхолина, норадреналина, дофамина, серотонина, глутаминовой кислоты.

ТПСП возникает при действии в синапсах глицина, гамма-аминомасляной кислоты. ТПСП может развиваться и под действием медиаторов, вызывающих ВПСП, но в этих случаях медиатор вызывает переход постсинаптической мембраны в состояние гиперполяризации.

Для распространения возбуждения через химический синапс важно, что нервный импульс, идущий по пресинаптической части, полностью гасится в синаптической щели. Однако нервный импульс вызывает физиологические изменения в пресинаптической части мембраны. В результате у се поверхности скапливаются синаптические пузырьки, изливающие медиатор в синаптическую щель.

Переход медиатора в синаптическую щель осуществляется путем экзоцитоза: пузырек с медиатором соприкасается и сливается с пресинаптической мембраной, затем открывается выход в синаптическую щель и в нее попадает медиатор. В покое медиатор попадает в синаптическую щель постоянно, но в малом количестве. Под влиянием пришедшего возбуждения количество медиатора резко возрастает. Затем медиатор перемещается к постсинаптической мембране, действует на специфические для него рецепторы и образует на мембране комплекс медиатор-рецептор. Данный комплекс изменяет проницаемость мембраны для ионов К+ и Na+ в результате чего изменяется ее потенциал покоя.

В зависимости от природы медиатора потенциал покоя мембраны может снижаться (деполяризация), что характерно для возбуждения, или повышаться (гиперполяризация), что типично для торможения. Величина ВПСП зависит от количества выделившегося медиатора и может составлять 0,12-5,0 мВ. Под влиянием ВПСП деполяризуются соседние с синапсом участки мембраны, затем деполяризация достигает аксонного холмика нейрона, где возникает возбуждение, распространяющееся на аксон.

В тормозных синапсах этот процесс развивается следующим образом: аксон нос окончание синапса деполяризуется, что приводит к появлению слабых электрических токов, вызывающих мобилизацию и выделение в синаптическую щель специфического тормозного медиатора. Он изменяет ионную проницаемость постсинаптической мембраны таким образом, что в ней открываются поры диаметром около 0,5 нм. Эти поры не пропускают ионы N+ а (что вызвало бы деполяризацию мембраны), но пропускают ионы К+ из клетки наружу, в результате чего происходит гиперполяризация постсинаптической мембраны. Такое изменение потенциала мембраны вызывает развитие ТПСП. Его появление связывают с выделением в синаптическую щель специфического медиатора. В синапсах разных нервных структур роль тормозного медиатора могут выполнять различные вещества. В ганглиях моллюсков роль тормозного медиатора выполняет ацетилхолин, в ЦНС высших животных - гамма-аминомасляная кислота, глицин.

Синаптическая передача возбуждения имеет ряд свойств:

. наличие медиатора в пресинаптической части синапса;

2. относительная медиаторная специфичность синапса, т. с. каждый синапс имеет свой доминирующий медиатор;

. переход постсинаптической мембраны под влиянием медиаторов в состояние де - или гиперполяризации;

. возможность действия специфических блокирующих агентов на рецептирующие структуры постсинаптической мембраны;

. увеличение длительности постсинаптического потенциала мембраны при подавлении действия ферментов, разрушающих синаптический медиатор;

. развитие в постсинаптической мембране ПСП из миниатюрных потенциалов, обусловленных квантами медиатора;

. зависимость длительности активной фазы действия медиатора в синапсе от свойств медиатора;

. односторонность проведения возбуждения;

. наличие хемочувствительных рецепторуправляемых каналов постсинаптической мембраны;

. увеличение выделения квантов медиатора в синаптическую щель пропорционально частоте приходящих по аксону импульсов;

. зависимость увеличения эффективности синаптической передачи от частоты использования синапса "эффект тренировки");

. утомляемость синапса, развивающаяся в результате длительного высокочастотного его стимулирования. В этом случае утомление может быть обусловлено истощением и несвоевременным синтезом медиатора в пресинаптической части синапса или глубокой, стойкой деполяризацией постсинаптической мембраны (пессимальное торможение).

# ***5. История вопроса***

Представление о существовании на эффекторных клетках специальных образований - "рецептивных субстанций", чувствительных к химическим агентам, впервые было выдвинуто J. N. Langley в 1905-1906 гг [2]. В те же годы Н.Н. Dale установил, что алкалоиды спорыньи избирательно блокируют один тип чувствительных к адреналину "мионевральных синапсов" (через которые осуществляются сужение сосудов, расширение зрачка" сокращение матки, селезенки и др. эффекты), не влияя на другой тип синапсов (через которые осуществляются расслабление желудка, кишечника и др. эффекты). По мнению Н.Н. Dale, это может означать различие "рецептивных субстанций" в двух типах "мионевральных синапсов". Это были первые сведения о том, что в клетках могут существовать несколько отличных друг от друга "адренорецептивных субстанций" (адренорецепторов).

В 1948 г. R. P. Ahlquist, изучая сравнительную активность ряда симпатомиметических аминов, обратил внимание на то, что адреналин и норадреналин значительно превосходят изадрин (изопропилнорадреналин) по ряду эффектов (сокращение кровеносных сосудов, мигательной перепонки, матки и расслабление кишечника), но заметно уступают ему по другим эффектам (расширение кровеносных сосудов, расслабление неисчерченных мышц матки и бронхов, возбуждение миокарда). На этом основании, а в дальнейшем, базируясь также на данных, полученных с помощью различных адреноблокаторов, R. P. Ablquist (1966) предложил разделить адренергические рецепторы на 2 типа: α-адренорецепторы и β-адренорецепторы. Исследования A.М. Lands и соавт. (1967) явились основополагающими для дальнейшего подразделения β-адренорецепторов на β1-адренорецепторы, ответственные за увеличение частоты и силы сокращений сердца, липолиз, и на β2-адренорецепторы, ответственные за расслабление неисчерченных мышц сосудов, бронхов, матки и гликогенолиз. Наконец, были получены убедительные доказательства существования пре - и постсинаптически расположенных α1 - и α2-адренорецепторов [Langer S. Z., 1974: Starke К., 1981; van Zwieten P. A. et al., 1982a; van Zwieten P. A., Timmermans P. B. M. W. M, 1983].

Подтипы α-адренорецепторов. α-Адренорецепторы - связанные с мембраной интегральные белки, делятся на несколько подтипов, что облегчает тонкую регуляцию функций органов и тканей.Е. S. Vizi (1967) и W. D. M. Paton, E. S. Vizi (1969) получили первые экспериментальные доказательства существования пресинаптически расположенных (т.е. находящихся не на эффекторных клетках) α-адренорецепторов. Активация этих рецепторов приводила к угнетению высвобождения ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний. Через 2 года одновременно в четырех лабораториях были получены данные о пресинаптическом α-адренергическом торможении высвобождения норадреналина из адренергических нервов.

Эти результаты привели к первоначальному разделению α-адренорецепторов по анатомическому расположению относительно синапса. S. Z. Langer (1974) предложил разделить α-адренорецепторы на 2 подтипа: α1-адренорецепторы, которые расположены постсинаптически и обеспечивают возбуждающие реакции (сокращение неисчерченной мышцы), и α2-адренорецепторы, находящиеся у окончаний адренергических нервных волокон (т.е. пресинаптические) и обеспечивающие тормозные эффекты (уменьшение высвобождения эндогенного норадреналииа в ответ на нервное раздражение).

Представление S. Z. Langer о существовании 2 подтипов адренорецепторов, обоснованное анатомическими критериями, в последующем подкреплялось функциональными, биохимическими и фармакологическими доказательствами. В настоящее время установлено, что рецепторы, подобные α2-адренорецепторам, имеются также в постсинаптических участках, а подобные α1-адренорецепторам - в пресинаптических участках. Однако принцип разделения α-адренорецепторов на подтипы α1и α2 сочли целесообразным сохранить, исходя из того что специфические агонисты и антагонисты соответствующих подтипов α-адренорецепторов действуют на них вне зависимости от пре - или постсинаптической локализации.

α1-Адренорецепторы в основном находятся на постсинаптических участках, и лишь после получены данные об их пресинаптическом расположении. Наличие α1-адренорецепторов обычно доказывается по их избирательному возбуждению (-) - фенилэфрином или метоксамином и блокированию празосином или коринантипом. α1-Адренорецепторы не имеют отношения к регуляции активности аденилатциклазы и активируют гликогеифосфорилазу.

α2-Адренорецепторы выявлены как в пре - и постсинаптических участках, так и в отдельных клеточных элементах, не имеющих отношения к синапсам, например в тромбоцитах. Обычно показателями наличия этих рецепторов является их избирательная активация (-) - α-метилнорадреналином или трамазолином и блокирование иохимбином или раувольсином. Другим, не менее важным тестом на α2-адренорецепторы является то, что они практически не поддаются воздействию избирательного α1-адреноблокатора празосина. В отличие от α1-адренорецепторов активация α2-адренорецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы.

Подтипы β-адренорецепторов. Группа β-адренорецепторов, подобно α-адренорецепторам, не однородна. Различают пресинаптические β-адренорецепторы (участвующие в регуляции высвобождении нейромедиатора) и два подтипа постсинаптических β-адренорецепторов: β1и β2.Е. J. Ariens и А.М. Simonis (1976) считают более целесообразным характеризовать β-адрепорецепторы не искусственным разделением на β1 - и β2-подгруппы, а на основании их физиологических особенностей: β-адренорецепторы для нейромедиатора норадреналина, иначе их называют "иннервированными", или βт (Т - от слова трансмиттер) рецепторами, и β-адренорецепторы для гормона адреналина - "гормональные"βн (от слова hormone), или "неиннервированные", рецепторы.

β-адрснорецепторы привлекли большое внимание по ряду причин. Первая - их широкая распространенность: они обнаружены практически во всех тканях млекопитающих. С помощью радиолигандного метода исследования установлено, что подтипы адренорецепторов (β1 и β2) находятся не только в одном и том же органе, но и в клетках одного типа. Вторая - β-адренорецепторы тесно сопряжены с ферментом аденилатциклазой, катализирующей образование циклического аденозин-З',5'-монофосфата (цАМФ): их стимуляция приводит к повышению активности аденилатциклазы и увеличению содержания цАМФ (который иногда называют "вторым посредником, или "тканевым" передатчиком возбуждения) внутри клетки. Эта тесная связь β-адренорецепторов с хорошо распознанной биохимической эфферентной системой облегчает исследование самих адренорецепторов. Наконец, третья причина - эффекты, наступающие вследствие блокады, или возбуждения β-адренорецепторов, приобрели непосредственную практическую значимость при лечении различных заболеваний.

Пресинаптические β-адренорецепторыг выявлены на окончаниях периферических и центральных норадренергических нервных волокон. Возбуждение этих рецепторов приводит к увеличению количества высвобождаемого медиатора по принципу положительной обратной связи [Stjarne L., Brundin J., 1976; Langer S. Z., 1977; Dahlof C., 1981]. Блокада пресинаптических β-адренорецепторов приводит к обратному явлению.

Постсинаптические β-адренорецепторы делятся на два подтипа: β1 и β2.

Постсинаптические β1-адренорецепторы обнаружены: в сердце (их активация приводит к учащению и усилению сокращении, стимуляции гликогенолиза), в неисчерченных мышцах коронарных сосудов (уменьшение тонуса) и кишечника (расслабление), в белой и бурой жировых тканях (липолиз), в слюнных железах (повышение секреции слюны, содержащей амилазу).

Постсинаптические β2-адренорецепторы хорошо изучены: в сосудах (их активация приводит к расширению большинства артерий и понижению системного артериального давления), в трахее и бронхах (расширение), в исчерченных мышцах (усиление гликогенолиза), в матке и мочевом пузыре (расслабление), в поджелудочной железе (увеличение высвобождения инсулина).

В конце 50-х годов были проведены первые исследования по созданию лекарственных препаратов, которые бы подавляли стимулирующие эффекты катехоламинов на сердце [3]. В 1964 г. в Британском медицинском журнале появились первые сообщения о применении пропранолола при лечении стенокардии и артериальной гипертензии. Руководителем работ, приведших к созданию в начале 60-х годов первых β-адреноблокаторов, был J. Black, который в 1988 г. за свои работы в этой области был удостоен Нобелевской премии. В клинической практике β-адреноблокаторов применяются уже почти 40 лет. Препараты с успехом используются для терапии нескольких десятков заболеваний, и список их постоянно пополняется. Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, β-адреноблокаторов оказались весьма полезными при лечении тиреотоксикоза, мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома, отдельных видов тремора и некоторых других состояний.

# ***6. Классификация антиадренергических средств***

К группе антиадренергических относятся средства, которые угнетают функцию адренергических нейронов или временно приостанавливают влияние симпатических нервов на исполнительные органы [4] . В связи с тем, что адреноотрицательное действие может быть обусловлено влиянием лекарственных веществ на пре - или постсинаптическом уровне, их разделяют, соответственно, на симпатолитические и адреноблокирующие средства.

*1. Симпатолитические средства* угнетают функцию симпатических нервов, останавливая процесс импульсного высвобождения норадреналина из окончаний адренергических аксонов.

К ним относятся: Резерпин, Октадин, Орнид.

*2. Адреноблокирующие средства* блокируют адренорецепторы клеток исполнительных органов, которые теряют чувствительность к медиатору норадреналину и на протяжении определенного времени не реагируют на адренергические импульсы.

Адреноблокирующие средства в свою очередь подразделяются на: [2]

1) α-адреноблокаторы блокируют главным образом стимулирующие эффекты, связанные с возбуждением α-адренорецепторов (сужение сосудов, сокращение радиальной мышцы радужной оболочки и т.п.); тормозящие же эффекты (например, расслабление гладкой мускулатуры бронхов и кишечника) сохраняются. Не прекращается также стимулирующее действие на миокард.

a. α-адреноблокаторы неизбирательного действия: Нисерголин, Пипероксан, Фентоламин, Тропафен;

b) α1-адреноблокаторы: Празосин, Теразосин, Буназосин, Коринантин;

c) α2-адреноблокаторы: Раувольсин, Лизурид, Идазоксан, Имилоксан;

2) β-адреноблокпторы составляют группу препаратов, оказывающих специфическое блокирующее влияние на эффекты, связанные со стимуляцией β-адренореактнвных систем. В целом они оказывают на β-адренорецепторы не стимулирующее, а блокирующее действие.

a) β-блокаторы неизбирательного действия: Парголол, Пропафенон, Бунитролол, Анаприлин;

b) β1-блокаторы: Практолол, Атенолол, Цетамолол, Висакор;

c) β2-блокаторы: Каразолол, Бутоксамин;

3) Блокаторы α - и β-адренорецепторов: Лабеталол, Медроксалол, Аротинолол, Нипрадилол.

# ***7. Механизм действиия антиадренергических средств***

В пресинаптической части завершается образование медиатора - норадреналина [4]. Различают четыре стадии его синтеза при участии четырех ферментов (рис.1). Стадии, которые завершаются образованием дофамина, проходят в аксоплазме адренергических невронов. Синтезированный дофамин активно транспортируется к пресинаптическим пузырькам, где дофамин-β-оксидаза превращает его в норадреналин, который накапливается в пузырьках в виде комплексов со специфическим белком хромогранином и с АТФ. Вместительность внутрипузырькового депо норадреналина ограничена, и, когда пузырьки заполнены медиатором, он частично диффундирует в синаптоплазму, образовывая запузырьковое депо. В нем норадреналин находится также в комплексе с белками, тем не менее эта связь менее стойкая. При чрезмерном синтезе медиатора и насыщении всех мест его накопления лишний норадреналин разрушается.

Когда нервные импульсы достигают нервных окончаний адренергических аксонов, при наличии Са2+ медиатор, накопленный в пузырьках, путем экзоцитоза высвобождается. Часть высвобожденного норадреналина подлежит обратному увлечению с синаптической щели к пресинаптической части.



Рис. 1. Адренергический синапс (а), образованный расширениям аксона (А) и клеткой эффекторного органа (*Б).* Стадии синтеза норадреналина (І-IV) и ферменты, которые берут в нем участие, - фенилаланин-гидроксилаза, тирозин-гидроксилаза, ДОФА-декарбоксилаза, дофамин-β-оксидаза (б): пресинаптические пузырьки в стадии его торможения при участии пресинаптических α-адренорецепторов; запузырьковое депо норадреналина (3), его пополнение из пузырьков, которые вмещают норадреналин (НА), и за счет обратного увлечения, которое осуществляется транслоказою (Тл). КОМТ - катехол-О-метил-траисфераза; МАО - моноаминооксидаза; а - и β-адренорецептори. Сплошные стрелки - процессы, пунктирные - влияние

Высвобожденный нервным импульсом норадренали н, диффундируя в жидкости синаптической щели, достигает поверхности постсинаптической мембраны, где определенное его количество биотрансформируется катехол-О-метил-трансферазою (КОМТ), тогда как большая часть молекул медиатора взаимодействует с а - или (и) β-адренорецепторами, активируя их. Активированные адренорецепторы способны образовывать комплексы с некоторыми другими мембранными белками.

# ***Симпатолитические средства***

Симпатолитические средства удручают функцию симпатичных нервов, прекращая процесс импульсного высвобождения норадреналина из окончаний адренергических аксонов, конкретные механизмы которого неодинаковые у препаратов, которые принадлежат к разным классам химических соединений [4].



Рис.2. Механизм действия симпатолитических средств. Расширение окончания адренергического аксона (*1)* с пресинаптическим пузырьком (*2)* и запузырьковым депо (*3)* норадреналина (НА). Сплошные стрелки - процессы: импульсного высвобождения НА (4), его обратного увлечения (5) и обмена между депонирующими НА пулами (*6).* Пунктирные стрелки - направление действия симпатолитических средств

Резерпин ***(***3,4,5-триметоксибензоат метилрезерпату) тормозит систему перенесения моноаминов (норадреналина, дофамина) сквозь мембраны синаптичних пузырьков (рис.2).

В связи с невозможностью проникновения дофамина внутрь пузырьков в них уменьшается или прекращается синтез норадреналина. Запасы медиатора в пузырьках не могут пополняться ни с запузырьковых депо, ни норадреналином, который возвращается к пресинаптической части аксона из синаптической щели. На протяжении определенного времени адренергические невроны еще функционируют за счет наполненных медиатором пузырьков, а новые синаптические пузырьки не накапливают медиатор. Функция адренергических аксонов начинает снижаться через 8-18 ч после введения резерпина.

Октадин и орнид,замедляя реполяризацию окончаний адренергических аксонов, препятствуют проникновению в нервные окончания Са2+, необходимых для экзоцитоза и выхода медиатора в синаптические щели. Относительно октадина такой способ нарушения импульсного высвобождения медиатора есть начальным, тем не менее не единым. Главный механизм заключается в том, что октадин переносится транслоказою пресинаптической мембраны вглубь аксона и, занимая транспортную систему, ухудшает обратное увлечение (возвращение) норадреналина. Накапливаясь в нервных окончаниях, октадин высвобождает норадреналин с пузырьковых и запузырьковых депо. Последний частично разрушается МАО в адренергических невронах, частично проникает в синаптические щели, чем обусловленная начальная адреномиметическа фаза действия октадина. Через 2-3 ч с исчерпанием запаса норадреналина уменьшается импульсное высвобождение медиатора, а вместе с тем и эффекты симпатичных нервов.

# ***Адреноблокирующие средства***

Адреноблокирующие средства блокируют адренорецепторы клеток исполнительных органов, которые теряют чувствительность к медиатору норадреналина и других адреномиметиков и на протяжении определенного времени не реагируют на адренергические импульсы [4].

α-Адреноблокатори. Не влияя на функцию адренергических невронов, но блокируя постсинаптические α-адренорецепторы тучных мышц сосудистой стенки, α-адреноблокатори уменьшают или целиком прекращают симпатическое сосудосуживающее влияние. Вследствие уменьшенного поступления сосудосуживающих импульсов тонус тучных мышц стенки артерий, артериол, венул и вен снижается, вследствие чего снижается общее периферическое сопротивление сосудов и системный артериальный (преимущественно диастолический), а также центральное венозное давление. α-Адреноблокаторы уменьшают влияние симпатичных нервов и адреналина на матку, на тучную мускулатуру селезенки, мышца-расширитель зрачка, но не изменяют их влияния на клетки, которые имеют β-адренорецепторы: миокардиоциты, тучные мышцы трахеи, бронхов, гепатоциты.

β-Адреноблокатори. Конкурентно блокируя β-адренорецепторы миокардиоцитов отстраняют влияние симпатичных нервов и циркулирующего в крови адреналина на сердечную мышцу. Уменьшение симпатико-адреналовых влияний приводит к уменьшению частоты и снижение силы сокращений сердца, к уменьшению минутного объема крови (сердечного выброса) и, как следствие - к снижению потребности сердца в кислороде. Одновременно снижается возбуждаемость и проводимость миокарда. Уменьшению возбуждаемости миокардиоцитов под влиянием анаприлину и надололу оказывает содействие присущее им местноанестезирующее действие.

# ***8. Методы получения некоторых препаратов***

# ***Метопролол***

1. 5 г п- (-этоксиэтил) - фенола (1), 100 мл эпихлоргидрина и 0,5 мл пиперидина кипятят на водяной бане на протяжении 10 часов [5]. После смесь упаривают под вакуумом, и к остатку прибавляют хлороформ, с последующей экстракцией раствором соляной кислоты. Хлороформный слой промывают водой, сушат и упаривают под вакуумом. Получают 3 - [п- (-метокси) - фенокси] - 1-хлорпропан-2-ол (3).

.



. Продукт предыдущей стадии (3) растворяют в 20 мл изопропилового спирта [5]. К раствору прибавляют 10 мл изопропиланина и кипятят в автоклаве на водяной бане на протяжении 10 часов. После этого, реакционную смесь упаривают под вакуумом и остаток встряхивают с 2Н NaCl и эфиром. Эфирный слой отделяют, сушат и упаривают под вакуумом. Остаток перекристаллизовывают в петропейном эфире. Получают 1-изопропиламино3 - [п- (-мет оксиэтил) - фенокси] - пропинол-2 (4). Температура плавления Тпл=83˚.



# ***Теразозин***

1. 194 г пиперидина гидрата растворяют в 250 мл воды [6]. Раствор подкисляют 6Н HCl до рН≈4,5, после чего прибавляют 130,5 г фуролхлорида (2), который предварительно был растворен в 10% NaCl до рН≈8,5. Реакционную смесь экстрагируют хлороформом. Хлороформный слой сушат над MgSO4 и потом фильтруют. После упаривания получают 108,2 г продукта (3). Выход 60%. Температура плавления Тпл=69.70˚С.



. Фуроилпиперизин (3) из предыдущей стадии растворяют в 250 мл метилового спирта, прибавляют туда же 9 г никеля Ренея и проводят гидрогенизацию при 3 атм [6]. После прекращения поглощения Н2 катализатор отфильтровывают, а растворитель упаривают. Остаток перекристаллизовывают в изопропиловом спирте. Получают 35,2 г продукта (4). Ткип=120.125/0,2 мм рт. ст.



. К 800 мл безводного аммиака в тетрагидрофуране при комнатной температуре прибавляют 30 г 2,4-дихлоро-6,7-диметоксихиназолина (5) [7, 8, 9]. Смесь греют на протяжении 47 часов. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают в метаноле. Получают 19 г 2-хлоро-4-аммино-6,7-диметоксихиназолина (6). Температура плавления Тпл=302˚С.



. К 7 г продукта предыдущей стадии (6), растворенного в 50 мл метоксиэтаноле, прибавляют 10,8 г тетрагидрофуроилпиперази на (4) и смесь греют на протяжении 3 часов [6]. Смесь концентрируют и прибавляют туда раствор соды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Промытый осадок суспендируют в метаноле и подкисляют HCl. Полученный раствор концентрируют и осадок перекристаллизовывают в изопропиловом спирте. Получают 8,12 г продукта (7). Тпл=278.279˚С.



# ***Анаприлин***

1. Смесь 4,4 частей 1-хлор-3- (1-нафтокси) - 2-пропанола и 16 частей изопропиламмина нагревают в колбе при температуре 70.80˚С на протяжении 10 часов [10]. После этого смесь охлаждают и вливают 50 частей воды. Реакционную смесь подкисляют 2Н соляной кислотой и потом промывают 50 частями эфира. Водный слой отделяют и осветляют углем, после чего промывают 2Н раствором NaOH при температуре 0˚С. Реакционную смесь фильтруют. Осадок промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из циклогексана. Получены кристаллы с точкой плавления Тпл=96˚С



# ***9. Фармакопейный анализ***

# ***Атенолол***

Atenololum



14H22N2O3

М. в.266,3

Атенолол содержит не меньше 99,0 %и не больше 101,0 % (RS) - 4 - [2- (гидрокси-3-изопропиламинопропокси) - фенил] - ацетамина, в перерасчете на сухое вещество [11].

*Описание*. Белый или почти белый порошок.

*Растворимость*. Умеренно растворимый в воде Р*,* растворимый в этаноле Р, мало растворимый в метиленхлориде Р*,* практически не растворимый в эфире Р*.*

*Идентификация*

A. Температура плавления 152-155°С.. 0,100 г субстанции растворяют в метаноле Ри доводят объем раствора тем самым растворителем до 100 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р к объему 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь два максимума при длине волны 275 нм и 282 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 275 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 282 нм должно быть от 1,15 до 1, 20.. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должны отвечать спектру ФСЗатенололу*.*

D. Определения проводят методом тонкослойной хроматографии, используя как тонкий пласт силикагелъ GF254Г.

*Испытуемый раствор.* 10 мг субстанции растворяют в 1 мл метанола Р.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСЗ атенололарастворяют в 1 мл метанола Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (100 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей раствор аммиака концентрированный P1 - метанол Р (1: 99). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и пересматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хромaтoгpaмме раствора сравнения, соответствующее ей по размеру.

*Испытание на чистоту*

Раствор S. 0.10 г субстанции растворяют в воде Pидоводят объем раствора тем самым растворителем до 10 мл.

*Прозрачность раствора.* Раствор S должны быть прозрачным.

*Цветность раствора.* Окраска раствора S должны быть не интенсивнее, чем эталон 6 шкалы наиболее подходящего цвета.

*Оптическое вращение*. От+0.10° до - 0.10°, в перерасчете на сухое вещество. Определения проводят для раствора S.

*Cопутствующие примеси*. Определения проводят методом жидкостной хроматографии.

*Испытуемый раствор (а).5*0,0 мг субстанции растворяют в 20 мл подвижной фазы и доводят объем раствора подвижной фазой до 25,0 мл.

*Испытуемый раствор (b).5*0,0 мг субстанции растворяют в 0,1 мл диметилсульфоксида Р,если необходимо, слегка нагревая в водяной бане на протяжении нескольких секунд, и доводят объем раствора подвижной фазой до 25,0 мл.

*Раствор сравнения (а).0*,5 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (b).5*0,0 мг ФСЗ атенололу для валидации колонкирастворяют в 0,1 мл диметилсульфоксида Р*,* если необходимо, слегка нагревая в водяной бане на протяжении нескольких секунд, и доводят объем раствора подвижной фазой до 25,0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором при следующих условиях:

a) колонка из нержавеющий стали размером 0,15 м \* 4,6 мм, заполненная силикагелем для хроматографии октадецилсилильнымP с размером частиц 5 мкм;

b) подвижная фаза: 1,0 г натрия октансульфонamа Ри 0,4 г тетрабутиламония гихдросульфата Р растворяют в 1 л cмеси тетрагидрофуран Р - метанол Р - раствор 3,4 г/л калия дигидрофосфата Р *(*20: 180: 800) и доводят рН кислотой ортофосфорной Рдо3,0;) скорость подвижной фазы 1,0 мл/мин;) детектонирование при длине волны 226 нм.

Уравновешивают колонку при скорости подвижной фазы 1.0 мл/мин на протяжении около 30 мин.

Хроматографирують 10 мкл раствора сравнения (а). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не меньше 50 % шкалы регестрирующего устройства.

Хроматографирують 10 мкл раствора сравнения (b). Полученная хроматограмма должна быть аналогичной к образцу хроматограммы, что прибавляется к ФСЗ атенололу для валидaци колонки: пик бис-эфира выходит первым и отделяется от пика третичного амина, который обычно выходит пиком с двумя максимумами. Если необходимо, регулируют содержимое натрия октансульфоната в подвижной фазе. Увеличение содержимого натрия октансульфоната увеличивает время содержания третичного амина.

Попеременно хроматографирують 10 мкл испытуемого раствора (a) и 10 мкл раствора сравнения (а). Время хроматографирования должно быть в 4 раза больше времени удержания основного пика. На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,25 %); сумма площади вcеx пиков, кроме основного, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют меньше 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Если субстанция содержит больше 0,15% биc-эфиpа, ее пригодность надо подтверждать повторным хроматографированием 10 мкл испытуемого раствора (b).

*Хлориды.* Не больше 0,1 %.50 мг субстанции растворяют в cмеси 1 мл кислоты азотной разбавленной Ри15 мл воды Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды без дальнейшего добавления кислоты азотной разбавленной Р.

# ***Аминазин***

Aminazinum

Chlorpromazini Hydrochloridum

2-Хлор-10- (3-диметиламинопропил) - фенотиазина гидрохлорид [12].



CI7H19C1N2S\*HCI

M. в.355,33

*Описание.* Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен, темнеет на свету.

*Растворимость*. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 95% спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле.

*Подлинность*. 0,05 гпрепарата растворяют в 10 млводы, прибавляют 1 млбромной воды и нагревают до кипения; получается прозрачный светло-малиновый раствор.

,01 гпрепарата растворяют в 1 млводы и прибавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты. Раствор окрашивается в красный цвет и появляется белая муть. При прибавлении следующих 2-3 капель концентрированной азотной кислоты раствор становится прозрачным и бесцветным.

,1 гпрепарата растворяют в 5 млводы и прибавляют 0,5 мл раствора едкого натра, тотчас же выпадает осадок белого цвета; через 5 минут фильтруют через плотный бумажный фильтр. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

*Температура плавления* 194-198°С.

*Прозрачность и цветность раствора*. 0,25 гпрепарата растворяют в 10 млводы. Полученный раствор должен быть прозрачным и окраска его не должна быть интенсивнее эталона, № 5а.

*Кислотность*. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды при добавлении 1 капли раствора метилового красного может окрашиваться в розовый цвет, переходящий от 0,05 мл0,05 Н раствора едкого натра в оранжево-желтый.

*Сульфаты*. Раствор 0,2 г препарата в 10 млводы должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

*Хлорфенотиазин*. 0,5 г препарата растирают в маленьком стакане с 10 мл бензола, фильтруют в делительную воронку и бензольный раствор промывают сначала 0,1 Н раствором соляной кислоты (3 раза по 2 мл),а затем водой (2 раза по 2 мл) Промытый бензольный слой фильтруют в фарфоровую чашку, выпаривают досуха на водяной бане, остаток переносят в пробирку 3 мл спирта, прибавляют 1 млнасыщенной на холоду бромной воды и нагревают на кипящей водяной бане около 2 минут до исчезновения желтой окраски от брома. Затем доводят раствор до 8 млспиртом. Окраска полученного раствора не должна превышать окраски эталонного раствора

Примечание. Приготовление эталонного раствора: 2 г гексагидрата хлорида кобальта (CоCI2\*6H2O) растворяют в 100 млводы.

*Органические примеси*. 0,1 гпрепарата растворяют в 1 млспирта.0,01 млполученного раствора наносят на полоску быстрофильтруюшей бумаги для хроматографии. Хроматографируют нисходящим методом в системе н-бутиловый спирт - вода - уксусная кислота (50: 50:

) до тех пор, пока фронт растворителя не пройдет 12-15 см *(*примерно 5 часов). Подсушенную на воздухе хроматограмму опрыскивают реактивом Драгендорфа. Не должно быть пятна на линии старта.

Примечание:

. Хроматограмму, проявленную реактивом Драгендорфа, водой не промывают.

. Используют продольно разрезанную бумагу для хроматографии. Перед хроматографированием полоску с нанесенными веществами выдерживают в течение 30 минут в камере для насыщения.

*Потеря в весе при высушивании*. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105°С до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

*Сульфатная зола и тяжелые металлы*. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

*Количественное определение*. 0,25-0,30 г препарата (точная навеска) растворяют в смеси 30 млацетона и 5 млраствора ацетата окисной ртути и прибавляют 1 млнасыщенного раствора метилового оранжевого в ацетоне. Титруют 0,1 Н раствором хлорной кислоты до розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

мл0,1 Н раствора хлорной кислоты соответствует 0,03553 гC17H19CIN2S\*HCl, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%.

*Хранение*. Список Б*.* В банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитыми парафином, в сухом, защищенном от света месте.

Высшая разовая доза внутрь 0,3 г*.*

Высшая суточная доза внутрь 1,5 г*.*

Высшая разовая доза внутримышечно 0,15 г*.*

Высшая суточная доза внутримышечно 1,0 г*.*

Высшая разовая доза в вену 0,05 г*.*

Высшая суточная доза в вену 0,25 г*.*

*Нейролептическое средство.*

Примечание. Работу с аминазином следует проводить под тягой, в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой, лучше слегка подкисленной, без мыла.

# ***Анаприлин***

Anaprilin



C16H21NO2\*HCl

М. в.295,5

*Описание.* Белый или почти белый кристаллический порошок; без запаха [13].

*Растворимость*. Растворим в воде и этаноле (~750 г/л) ИР; мало растворим в хлороформе Р; практически нерастворим в эфире Р.

*Категория*. Антиадренергическое средство.

*Хранение.* Анаприлин следует хранить в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

*Общее требование*. Анаприлин содержит не менее 98,0 и не более 101,0% C16H21NО2\*HCl в пересчете на высушенное вещество.

*Подлинность*

А. Проводят определение методом спектрофотометрии. Инфракрасный спектр соответствует спектру, полученному со стандартным образцом анаприлина СО, или спектру сравненияанаприлина.

Б. Спектр поглощения раствора препарата в метаноле Р с концентрацией 20 мкг/мл в области от 230 до 350 нм качественно подобен спектру поглощения раствора стандартного образца анаприлина СО в метаноле Р с концентрацией 20 мкг/мл (максимумы при 290, 306 и 319 нм). Поглощения этих растворов при их соответствующих максимумах отличаются не более чем на 3%. Поглощения в кювете с толщиной слоя 1 см при этих длинах волн соответственно 0,42, 0,25 и 0,15 (для измерения предпочтительно использовать кювету с толщиной слоя 1 см и сделать пересчет на поглощение в кювете с толщиной слоя 1 см).

В. Раствор препарата с концентрацией 20 мг/мл дает характерную для хлоридов реакцию.

*Температурный интервал плавления* 161-165°С.

*Удельное оптическое вращение*. Используют раствор препарата с концентрацией 0,10 г/мл; вещество оптически неактивно.

Прозрачность и окраска раствора. Раствор 0,20 г препарата в 10 мл воды прозрачный; интенсивность его окраски не превышает интенсивности окраски стандартного окрашенного раствора Жл2.

*Сульфатная зола*. Не более 1,0 мг/г.

*Потеря при высушивании*. Высушивают до постоянной массы при 105°С; потеря составляет не более 5,0 мг/г.

*рН раствора*. рН раствора препарата с концентрацией 10 мг/мл 5,0-6,0.

*Посторонние примеси*. Проводят испытаниеметодом тонкослойной хроматографии, используя в качестве адсорбента силикагель Р2, а в качестве подвижной фазы смесь 140 объемов дихлорэтана Р, 60 объемов метанола Р, 2,5 объема воды и 2,5 мл безводной муравьиной кислоты Р. Наносят отдельно на пластинку по 10 мкл каждого из двух растворов в хлороформе Р, содержащих: (А) 10 мг испытуемого вещества в 1 мл и (Б) 0,050 мг испытуемого вещества в 1 мл. Проводят хроматографирование до прохождения фронта растворителя на 10 см. Вынимают пластинку из хроматографической камеры, дают ей высохнуть на воздухе и оценивают хроматограмму в ультрафиолетовом свете (254 нм). Любое пятно, полученное с раствором А, кроме основного пятна, не должно быть более интенсивным, чем пятно, полученное с раствором Б.

*Количественное определение*. Растворяют около 0,6 г препарата (точная навеска) в 50 мл ледяной уксусной кислоты Р1 и прибавляют 10 мл раствора ацетата ртути в уксусной кислоте ИР, слегка нагревая, если необходимо, для получения раствоpa. Охлаждают и титруют хлорной кислотой (0,1 моль/л) ТР. Каждый миллилитр хлорной кислоты (0,1 моль/л) ТР соответствует 29,58 мг C16H21NО2\*HCl.

Сводная таблица

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Структурная формула | Синонимы | Систематическое название | Методы получения | Методы анализа |

1 Аминазин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПлегомазинГидрохлорид 2-хлор-10- (3-диметиламинопролил) фенотиазина [12]  |  |  |  |  |
| 2 | Атенолол1-изопропиламино-3 - [ (п-карбамоилметил) фенокси] - 2-пропанол [11]  |  |  |  |  |

3 ТеразозинДигидрат гидрохлорида 2 - [4- (2-тетрагидрофуроил-1-пиперазинил] 4-амино-6,7-диметоксихиназолина [6]

[7]

[8]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| [9]  |  |  |  |  |
| 4 | АнаприлинГидрохлорид 1-изопропиламино-3- (1-нафтокси) - 2-пропанола [10] [13]  |  |  |  |  |
| 5 | Нипрадилол1 - [3-нитрокси-3,4-дигидро (2H) - 1-бензопиран-8-ил] - 3-изопропиламино-2-пропанол |  |  |  |  |
| 6 | ПирроксанГидрохлорид 6 - [3- (3-фенил-1-пирролидинил) пропионил] - 1,4-бензодиоксана |  |  |  |  |
| 7 | БензолинГидрохлорид 2-бензилимидазолина |  |  |  |  |
| 8 | МетопрололТартрат 1-изопропиламино-3 - [ (п-метоксиэтил) фенокси] - 2-пропанола [5]  |  |  |  |  |
| 9 | БутоксаминГидрохлорид эритро-1- (2,5-диметоксифенил) - 2-трет-бутиламино-1-пропанола |  |  |  |  |
| 10 | Каразолол1-изопропиламино-3- (карбазол-4-илокси) - 2-пропанол |  |  |  |  |
| 11 | ПипероксанГидрохлорид 2- (N-пиперидилметил) - 1,4-бензодиоксана |  |  |  |  |
| 12 | Кетансерин3-{2 - [4- (4-фторбензоил) - 1-пиперидинилъєтил} - [1H,3H] - хиназолин-2,4-дион |  |  |  |  |

# ***Литература***

1. Физиология человека: Учебник/В двух томах. Т. 1 / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько, В.И. Кобрин и др.; Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. - М.: Медицина, 1997. - 448 с.: ил.

2. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. - М.: Медицина, 1988. - 256 с.: ил.

3. /media/consilium/05\_05/392. shtml:: Wednesday, 17-Aug-2005 21: 31: 15 MSD

4. Фармакологія: Підручник/І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред.І.С. Чекмана. - К.: Вища шк., 2001. - 598 с.: іл.

. Пат.3873600 (США), Phenoxycarbamates/A. E. Brandstrom, P. A. Curlsson (США). - №342749; Заявл.: 19.03.73; Опубл.: 25.03.75. - 10 с.

. Пат.4026894 (США), Antihypertensive agents/M. Winn, J. Kynci (США). - №621980; Заявл.: 14.10.75; Опубл.: 31.05.77. - 6 с.

. Пат.3663706 (США), Use of 2,4-diaminoduinazolines as hypotensive agents/H. E. Hess, G. Conn (США). - №690101; Заявл.: 13.05.67; Опубл.: 16.05.72. - 7 с.

8. Пат.3511836 (США), 2,4,6,7-tetra-substituted quinuzolines/H. Hass, G. Conn (США). - №690101; Заявл.: 13.12.67; Опубл.: 12.05.70. - 20 с.

9. Пат.3635979 (США), Cevtain 6 - and/or 7-alkoxy-substituted 2,4-bis (b isubstituted amino) quinuzolines/H. Hass, G. Conn (США). - №690101; Заявл.: 12.05.70; Опубл.: 16.05.72. - 20 с.

10. Пат 3337628 (США), 3-Naphtiloxy-2-hydroxypropilamines/A. Frederik, L. Smith (США). - №44357/62; Заявл.: 12.10.63; Опубл.: 22.09.67. - 8 с.

11. Державна Фармакопея України/Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

12. Государственная Фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: "Медицина", 1968. - 1084 с.

. Международная Фармакопея/В трех томах. Т. 2 /. - 3-е изд. - Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 1983. - 367 с.