

ƏZƏLƏ RELAKSANTLARININ TƏSİR MEXANİZMİNİN BƏZİ FİZİKİ-KİMYƏVİ ASPEKTLƏRİ

K.M.Budaqov, Q.M.Bayramov, Ç.İ.İbrahimov, Ş.Ş.Ələkbərov

Bakı Dövlət Universiteti, Fizika Problemləri ETİ

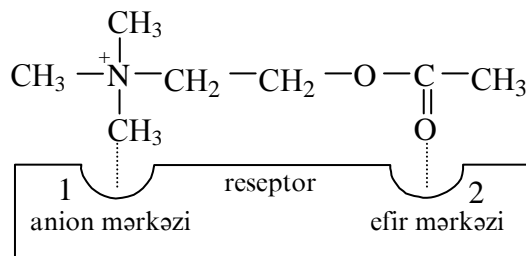
Araşdırmalar göstərmişdir ki, əzələ relaksantlarının təsiri xolino-mimetik effekt hesabına baş verir. Hüceyrə membranlarını depolyarizasiya edən ditilin molekulu asetil-xolin molekulunun ikiqat böyüdülmüş formasına bənzəyib, hidroliz olunduqda iki xolin molekuluna və bir adenazin turşusuna ayrılır. Kompüter proqramı ilə hesablamalar göstərmişdir ki, hüceyrə membranlarını depolyarizasiya etmədən əzələ-sinir ötürməsinə dayandıran arduan molekulu steroid tipli (sağ və ya sol spirallı) olduğundan onun yekun dipol momenti 5 debay civarındadır. Məhz bu səbəbə görə də o, sinir ötürməsinə 40-50 dəq. müddəti ərzində dayandıra bilir.

Hələ uzaq keçmişdə hindu tayfaları öz ovlarını vurarkən oxlarının ucuna “kurare” bitkisindən hazırlanmış məhlul sürtülmüş. Yalnız 20-ci əsrin ortalarında elmə məlum olmuşdur ki, həmin məhlulun təsiri ilə ovun hərəkət sinirlərindən əzələyə keçən həyəcanlanma prosesi demək olar ki, dayanır və bunun da sayəsində ov hərəkətsiz qalır. Qeyd etmək lazımdır ki, asetilxolinin mediator rolunu oynaması faktı kəşf olunduqdan sonra həmin “kurare” bitkisinin təsiri nəticəsində sümük əzələlərinin H-xolinreseptorlarının “blokadaya” düşməsi aydın olmuşdur [1].

Ədəbiyyat araşdırmaları göstərir ki, hüceyrələrdə reseptor rolunu, onlarda mövcud olan zülalların karboksil qrupları, amin qrupları, sulfohidril qrupları, fosfor turşusunun qalıqları oynaya bilər. Reseptor qrupları dər-

man maddəsi ilə müxtəlif qarşılıqlı təsirdə ola bilərlər ki, bu da özünü ion əlaqəsi, hidrogen əlaqəsi, Van-der-Vaals əlaqəsi və kovalent rabitəsi yaratması ilə göstərə bilər [2].

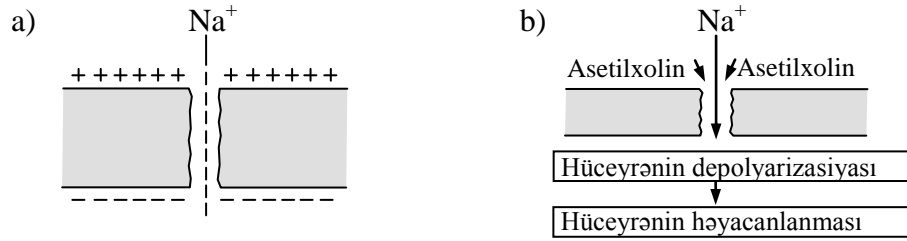
Asetilxolinin reseptorlarının mövcudluğu tibb nəzəriyyəsində qəbul olunduqdan sonra məlum olmuşdur ki, bir çox sinirlər sinir hüceyrələrinə və ya həyəcanlanmanı qəbul edən subyekt vahidlərinə asetilxolin mediatoru vasitəsi ilə ötürür. Bu asetilxolin molekulu özünün kation “başlığı” ilə reseptordakı anion mərkəzinə ion əlaqəsi yaratmaqla birləşə bilər. Burada həm də fərz edilir ki, asetilxolin molekulu özündə olan karboksil qrupunun oksigen atomu vasitəsi ilə reseptordakı efir mərkəzi ilə hidrogen əlaqəsinə girir (Şəkil 1).



Şəkil 1. Asetilxolin molekulunun reseptorla əlaqəsi

Asetilxolinin reseptorları hüceyrə membranlarında yerləşdiyindən onların Na^+ kanalları ilə qarşılıqlı təsiri hesabına Na^+ kanallarının keçiriciliyi artır ki, bunun da nə-

ticəsində Na^+ ionları hüceyrələrin daxilinə keçib membranların depolyarizasiyasına və hüceyrələrin həyəcanlanmasına səbəb olur (Şəkil 2) [2].



Şəkil 2.

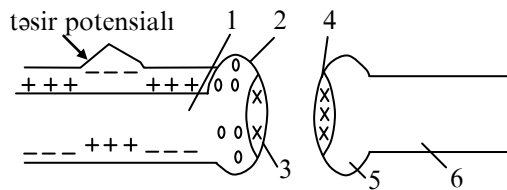
Məlumdur ki, həm eninəxətli əzələlərə uyğun gələn parasimpatik sinirlərin və hərəkət sinirlərinin ucluğuna və həm də bəzi sinir sistemlərinə aid olan hüceyrələrdə impulsların ötürülməsi asetilxolinin eyni mediatorluğu ilə baş verir. Lakin bunların hər birində reseptorlar ayrı-ayrılıqda özünü müxtəlif şəkildə göstərir. Belə ki, para-simpatik sinirlərdə, sümük əzələlərinin sinirlərində reseptorlar muxomor göbələyinin təsirinə həssas olub M-xolinoreseptorları adlanırlar. Eninəxətli əzələlərin sinirlərində, vegetativ sinirlərin ucluqlarında reseptorlar nikotinə həssas olduğundan H-xolinoreseptorları adlanır. Son vaxtlara kimi nitroqliserinin hansı səbəbə görə stenakardiya ağrılarını götürməsi müəmmalı izah olunurdu. Asetilxolin modeli qəbul olunduqdan sonra məlum olmuşdur ki, nitroqliserin qaraciyərdə parçalandıqda NO qazı yaranır və o, zərif toxumalı əzələlərdə olan damarların divarlarındakı müvafiq reseptorları tutaraq bütün damarların, o cümlədən də ürək damarlarının genişlənməsinə səbəb olur.

Misir və Yunanıstanda qədim dövrlərdən

opiumun ümumi ağrıkəsici kimi təbabətdə istifadə olunmasına baxmayaraq, yalnız son vaxtlarda məlum olmuşdu ki, orqanizmin beyin hissəsində opiat reseptorları adlanan reseptorlar vardır. Orqanizim gərgin vəziyyətə düşdükdə (şok vəziyyətinə) beyin toxumalarında ifraz olunan endorfinlər müvafiq reseptorlar tərəfindən qəbul olunaraq beyni bu gərginlik vəziyyətindən çıxarır. Məlum olmuşdur ki, beyin iliyində həm də bioloji aktiv maddə olan γ -amin-yağ turşusu da əmələ gəlir ki, bu turşuya da həssas olan reseptorlar mövcuddur. Mərkəzi sinir sistemində təsir edən bir çox anestetik maddələr məhz bu reseptorlara təsir göstərir.

Dərman maddəsi (bizim halda əzələ relaksantı) reseptorla birləşdikdən sonra özünü mediator kimi apara bilər. Bu halda ona mimetik (yamsılayan) effekt deyilir. Belə vəziyyətdə bir reseptoru tutmaq üçün bir neçə mediatorun çalışması uyğun gəlir.

Təsir potensialı yarandığı zaman həyəcanlanmanın sinaptik sinir vasitəsi ilə ötürülməsi [3] şəkil 3-də verilmişdir.



Şəkil 3.

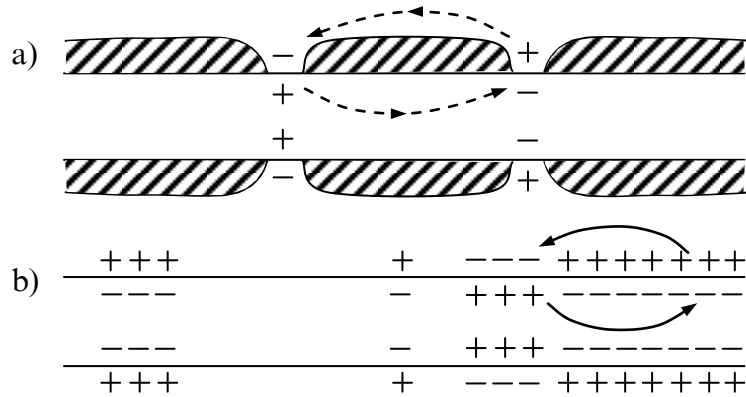
- 1- Sinir liflərinin presinaptik yaranma yolu; 2- Mediatorun yaranma sahəsi;
- 3- Presinaptik membranın reseptorları; 4- Possinaptik membranın reseptorları;
- 5- Possinaptik təsir potensialının yaranma sahəsi; 6- Possinaptik sinir lifinin yolu.

Təsir potensialı sükunət potensialından 1,5 dəfə çox olduqda (sükunət potensialı 60-90 mv olur) Ca²⁺ ionları presinaptik (eyni zamanda da qıcıqlandırıcı) sinirlərin ucluğuna daxil

olub kalmodulin (zülalın bir növü) ilə birləşir. Ca²⁺ ionları ilə kalmodulin kompleksi akso-plazma ilə qarşılıqlı təsirdə olub, sinirin mediator sahəsində asetilxolin əmələ gəlir və

sinapsa (yarığa) ötürülür. Ötürülmüş asetilxolin molekullarının 1-2 dənəsi sinapsı keçərək possinaptik sinirin reseptorları ilə əlaqəyə girərək reseptor formalaşması yaradır. Məsələn, eninəxətli əzələlərə, vegetativ sinir sisteminin düyün nöqtələrinə xas olan nikotinin beş subyekt vahidinin ikisində reseptor formalaşması yaranır. Şəkil 2-də göstərilədiyi kimi asetilxolinin təsiri ilə hüceyrələr depolyarizasiya olunub Na^+ , Ca^{2+} ionları hüceyrənin daxilinə, K^+ ionları isə əks istiqamətdə hərəkət edir ki, bunun da nəticəsində təsir potensialı yaranır. Bu yaranmış potensial qonşu əzələ hüceyrələrinə

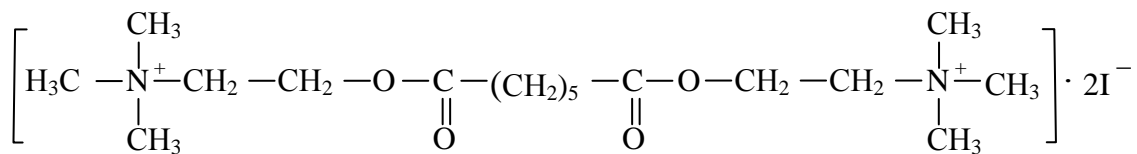
ötürülür. Əgər bu potensial əzələnin yığılması üçün lazım olan astana potensialından böyük olarsa, təsir potensialı baş verir. Bu potensial hüceyrələrə Ranvye buğumları (zəbtetmə sahələri) vasitəsi ilə ötürülür. Burada Mielin təbəqəsi qoruyucu (elektrik naqilin üst örtük təbəqəsi kimi) rolunu oynayır və sinirdaxili hissə plazma tipli olduğundan həyəcanlanma sıçrayışla bir Ranvye zəbt nöqtəsindən digərinə az enerji sərf edilməklə böyük sürətlə ötürülür (Şəkil 4a). Mielin təbəqəsi olmayan sinirlərdə (skelet sinirlərində və ümumiyyətlə bütün onuğasızlar sinifinə aid olan sinirlərdə) isə ötürülmə şəkil 4(b)-dəki kimi baş verir [4].



Şəkil 4.

Cərrahi müdaxilə zamanı sinir-əzələ ötürməsinə müvəqqəti dayandırmaq üçün depolyarizasiya edən (iki fazalı) və depolyarizasiya etməyən (bir fazalı) əzələ relaksantlarından istifadə edilir.

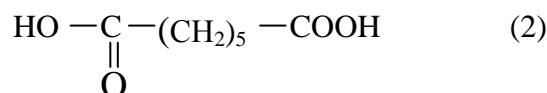
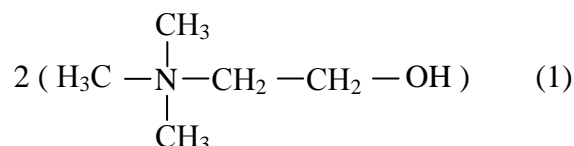
Depolyarizasiya edən əzələ relaksantlarının sinif nümayəndəsi olan ditilin (β -dimetilaminetil efirinin kəhrəba turşusu ilə diyodmetilat birləşməsi) aşağıdakı kimyəvi quruluşa malikdir [1].



Kimyəvi quruluşundan görüldüyü kimi ditilin asetilxolin molekulunun ikiqat böyüdülmüş formasıdır. Birinci fazada ditilin xolinmimetik effekt göstərib possinaptik membranları dayanıqlı depolyarizasiya edərək, qıcıqlandırıcı əzələ liflərini stimullaşdırır. Bu molekullar reseptorlardan tezliklə uzaqlaşmadığından real asetilxolin molekullarının reseptorlara çatmasına mane olur ki, bunun da nəticəsində sinir ucluqlarının asetilxolinə həssaslığı aşağı düşür. Bundan başqa bu relaksant hüceyrələri dayanıqlı depolyarizasiya etməsinə baxmayaraq əzələləri uzun

müddət yığılmış vəziyyətdə saxlaya bilmir və nəticədə əzələlər boşalmış (zəif) vəziyyətdə qalır [5]. Beş-yeddi dəqiqədən sonra bu relaksant deqredasiyaya uğrayaraq sinir ucluğundan açılır və əzələ-sinir ötürməsi bərpa olunur.

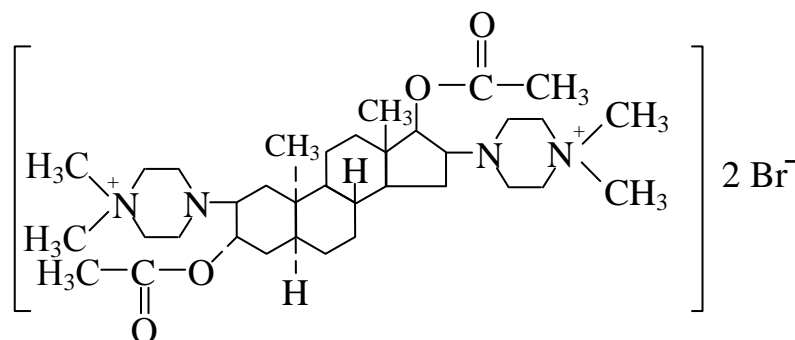
Bioloji sistemlər üçün hidrogen əlaqəsi zəif olduğundan hüceyrədaxili mühitdə mövcud olan bağlı suyun təsiri nəticəsində və həmçinin bu proses turşu (H^+) mühitində getdiyindən ditilin molekulları parçalanaraq iki xolin molekuluna (1) və bir adenzin turşusuna (2) ayrılır:



Məlum olduğu kimi xolin molekulları orqanizmdə vitamin effekti yaradır. Adenozin turşusu isə hüceyrələrdə ATF üçün lazım olan əsas komponentlərdən biridir.

Depolyarizasiya etməyən əzələ relaksantları isə özlərinin böyük molekulları ilə birbaşa xolin reseptorlarını “zəbt” edib sinir

ucluqlarını asetilxolinin mediatorluq təsirindən məhrum edir [1]. Bu sinif relaksantların bir nümayəndəsi kimi pipekuronium bromidi (sinonimi arduan) göstərmək olar. Pipekuronium bromid steroid əsaslı, bis-dördlü (azot atomuna görə) sintetik birləşmə olub, aşağıdakı quruluşa malikdir:



Bu relaksant sinir-əzələ ötürməsinə nisbətən uzun müddətə (40-50 dəqiqə) “blokada” salır. O steroid əsaslı quruluşa malik olduğundan (sağ və sol spirallı) sinir hüceyrələrinin kanallarının konformasiyalarını uyğun olaraq dəyişərək onula dipol əlaqəsi yaradır. Bunun da hesabına sinir ucluğunu “zəbt” edib onu xeyli müddətdə asetilxolinin mediatorluğundan məhrum edir.

Kompüter programını tətbiq edərək, arduan molekulunu fəzada sərbəst halda götürməklə onu təşkil edən elementlərin hər birinin ayrı-ayrılıqda digəri ilə yaratdığı əlaqə enerjisi hesablanmış və molekulun yekun dipol momentinin 5 debay olduğu məlum olmuşdur. Bizim fikrimizcə, məhz arduan molekulunun belə dipol momentinə malik olması onun orqanizmdə əzələ - sinir ötürməsinə müvəqqəti olaraq 40-50 dəqiqə müddətində dayandırmağa səbəb olur.

Kurare bitkisindən, muxomor göbələyindən və bu qəbildən olan digər bitkilər əsasında hazırlanmış məhlulların orqanizmdə

əzələ-sinir ötürməsinə dayandırması və eyni zamanda xaş-xaş bitkisindən hazırlanmış məhlulun mərkəzi sinir sisteminə təsir etməsi faktları canlı orqanizmlə bitkilərin eyni mənşəli olmasına dəlalat edən bir faktdır.

ƏDƏBİYYAT

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 14-ое издание. Москва: «Новая Волна». 2000. т.1.
2. Лебедев А.А. Соросовский образовательный журнал. Москва: Биология. 1997. С.91.
3. Gade P.W., Hammil O.R. //Intern.Rev. Physiol. Ed R. Porter-Baltimore. 1984. v.25. P.1.
4. Рубин А.Б. Биофизика. Москва: «Высшая школа». 1972. том.2. С.129.
5. Лекманов А.У. Мышечные релаксанты. Практические руководство по анестезиологии. Под ред. А.В.Лихванцева. Медицинское информационное агентство. Москва. 1988.

**НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА
ДЕЙСТВИЯ МЫШЕЧНЫХ РЕЛАКСАНТОВ**

К.М.Будагов, Г.М.Байрамов, Ч.И.Ибрагимов, Ш.Ш.Алекберов

Изучение механизма действия мышечных релаксантов показало, что оно срабатывает за счет холиномиметического эффекта. Молекулы деполаризирующего релаксанта - дитилина по химическому строению близки к удвоенным молекулам ацетил-холина и при гидролизе распадаются на две молекулы холина и одну молекулу аденазиновой кислоты. Расчеты по компьютерной программе показали, что молекула недеполяризующего релаксанта ардуана является стероидной (правовращающаяся или левовращающаяся) и ее суммарный дипольный момент составляет 5 Дебай. Поэтому она «захватывает» медиаторные части нервной клетки в течение 40-50 минут.

**SOME PHYSICO-CHEMICAL ASPECTS OF MUSCULAR RELAXANTS ACTION
MECHANISM**

K.M. Budagov, G.M. Bayramov, Ch.I. Ibrahimov, Sh.Sh. Alekperov

Study into of action mechanism of muscular relaxants showed that it is effective at the expense of cholino-mymetic effect. Molecules of depolarizing relaxant ditilyn are chemically close to structure of redoubled molecules of acetyl-cholyn and in terms of hydrolysis disintegrates into two molecules of cholyn and one molecule on adenosine acids. Computer calculations have shown that the molecule of non-depolarizing relaxant of arduan is steroid (left-hand or right-hand rotating) and its total dipole moment achieves 5 D. Therefore «grasps" mediator parts of a nervous cell within 40-50 minutes.