

**ДОФАМИН РЕЦЕПТОРЛАРИ ВА НЕЙРОЛЕПТИКЛАРНИНГ ТАЪСИР
МЕХАНИЗМИ**

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

Кибриева Махфират Абдурахмоновна

E-mail: kibriyeva1@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-7053-8526>

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Ризахўжаева Зарина Иброҳимхўжа қизи

E-mail: eshquvvatovazarina977@gmail.com

АННОТАЦИЯ Ушбу мақолада дофаминергик нейротрансмиссия тизими, дофамин рецепторларининг турлари ва уларнинг функционал хусусиятлари батафсил кўриб чиқилади. Нейролептикларнинг таъсир механизмлари дофамин йўллари ва рецептор фармакологияси нуқтаи назаридан таҳлил қилинади. Типик, атипик ва учинчи авлод антипсихотикларнинг рецептор профиллари қиёсий ёндашув асосида муҳокама этилади. Ушбу билимлар нейролептик терапиянинг клиник самарадорлигини ва ножўя таъсирлар профилини тушунишга замин яратади.

Калит сўзлар: дофамин, D2 рецепторлар, мезолимбик йўл, нейролептиклар, антипсихотиклар, рецептор блокадаси, частичный агонизм, экстрапирамидал синдром, нейротрансмиссия, шизофрения.

КИРИШ Дофамин (3,4-дигидроксифенилэтиламин) — марказий асаб тизимида ҳуққ-атвор, ҳаракат, идрок ва эмоционал жараёнларни тартибга солишда муҳим рол ўйнайдиган катехоламин нейромедиаторидир. У мия нейронларида тирозин → ДОФА → дофамин биосинтез занжири орқали ишлаб чиқарилади ва везикулалар орқали синаптик тирқишга ажралиб чиқади.

Дофаминнинг турли физиологик ва патологик жараёнлардаги иштироки уни психиатрик ва неврологик касалликлар фармакотерапиясида марказий ўринга қўйган. Шизофрения "дофамин гипотезаси" ҳали ҳам ушбу касалликнинг нейробиологик асосини тушунтиришдаги энг муҳим концептуал чизиқлардан бири саналади.

Нейролептиklar — асосан дофаминергик тизимга таъсир кўрсатиш орқали антипсихотик, антиманиакал ва седатив самара берадиган психотроп моддалар. Уларнинг фармакологик профили рецептор аффинлиги, йўл-йўл таъсири ва клиник натижалар орасидаги мураккаб муносабатлар билан белгиланади.

Мақоланинг мақсади — дофамин рецепторлари ва нейролептиklarнинг таъсир механизмларини молекуляр, нейроанатомик ва клиник даражаларда тизимли тарзда баён этишдир.

ДОФАМИНЕРГИК НЕЙРОТРАНСМИССИЯ ТИЗИМИ

Дофамин биосинтези ва метаболизми

Дофамин L-тирозиндан икки босқичли ферментатив жараён орқали синтезланади. Биринчи босқичда тирозин гидроксилаза (ТХ) ферменти тирозинни L-ДОФА (леводопа)га айлантиради. Иккинчи босқичда ДОФА декарбоксилаза (ароматик L-аминокислота декарбоксилаза) L-ДОФАни дофаминга декарбоксиллайди. Синтезланган дофамин везикуляр моноамин транспортёри (VMAT2) ёрдамида синаптик везикулаларга тўпланади.

Синаптик тирқишга ажраб чиққан дофамин рецепторларга боғлангандан сўнг дофамин транспортёри (DAT) орқали пресинаптик нейронга қайта сўрилади (реаптейк). Митохондриял МАО (моноаминоксидаза) ва КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) ферментлари дофаминни ДОФАМик кислота ва гомованил кислотасига (ГВК) инактивациялайди. ГВК — сийдам ва орқа мия суюқлигида ўлчаниладиган, марказий дофамин фаоллигини баҳолашнинг биокимёвий маркери ҳисобланади.

Дофамин рецепторларининг молекуляр тузилиши

Дофамин рецепторлари G-оқсилга боғланган рецепторлар (ГПЦР) суперсемьясига мансуб бўлиб, 7 трансмембранали доменга эга. Улар иккита асосий оилага бўлинади: D1-оила (D1, D5) — Gs оқсил орқали аденилатциклазани стимуллаб, цАМФ даражасини оширади; D2-оила (D2, D3, D4) — Gi/Go оқсил орқали аденилатциклазани ингибирлаб, цАМФ даражасини пасайтиради. Бу фарқ нейролептиklarнинг D2-оила рецепторларини афзал блокада қилиши учун молекуляр асос яратади.

D2 рецепторларининг иккита сплайс-варианти мавжуд: D2S (қисқа шакл) — пресинаптик автрецептор функциясини бажаради, D2L (узун шакл) —

постсинаптик ўринда устунлик қилади. Бу вариантларнинг нейролептикларга нисбатан аффинлиги ва функционал жавоби фарқланади.

Жадвал 1. Дофамин рецепторлари турлари ва уларнинг хусусиятлари

Рецептор	Оила	Локализация	Асосий функция	Нейролептик таъсири
D1	D1-оила	Стриатум, фронтал пўстлоқ	Когниция, ҳаракат назорати	Бевосита блокада кам
D2	D2-оила	Стриатум, лимбик тизим, гипофиз	Антипсихотик мақсад, ҳаракат	Барча нейролептикларнинг асосий мақсади
D3	D2-оила	Лимбик тизим, ядро accumbens	Мукофот, эмоция, когниция	Частичный агонизм (арипипразол)
D4	D2-оила	Фронтал пўстлоқ, лимбик	Когниция, диққат	Клозапин юқори аффинлик
D5	D1-оила	Гиппокамп, гипоталамус	Хотира, когниция	Бевосита блокада кам

Изоҳ: $A_{2\pm}$ — частичный агонизм; +++ — юқори аффинлик; ++ — ўрта аффинлик; + — паст аффинлик; - — аффинлик йўқ ёки жуда паст.

МИЯ ДОФАМИН ЙЎЛЛАРИ

Марказий асаб тизимида тўртта асосий дофаминергик йўл ажратилади. Уларнинг ҳар бири ўзига хос анатомик маршрут, физиологик функция ва нейролептик блокадасига нисбатан клиник жавобга эга. Ушбу йўлларни чуқур тушуниш нейролептикларнинг ҳам даволаш механизмини, ҳам ножўя таъсирларини тушунтиришда асосий калит ҳисобланади

Жадвал 2. Мия дофамин йўллари ва нейролептик блокадасининг оқибатлари

Йўл	Анатомик маршрут	Асосий функция	D2 блокадаси оқибати
Мезолимбик	Вентрал тегментум → лимбик	Мукофот, эмоция, позитив симптомлар	Антипсихотик таъсир (истаклган)
Мезокортикал	Вентрал тегментум → пўстлоқ	Когниция, ижро функция, негатив симптомлар	Когнитив ёмонлашиш хавфи
Нигростриатал	Субстанция нигра → стриатум	Ҳаракат координацияси	Экстрапирамидал синдром (ЭПС)
Тубероинфундибулар	Гипоталамус → гипофиз	Пролактин ингибиция	Гиперпролактинемия

Мезолимбик йўл

Мезолимбик йўл вентрал тегментал соҳадан (ВТА) бошланиб, ядро accumbens, амигдала, гиппокамп ва бошқа лимбик тузилмаларга боради. Бу йўл мукофот тизими, мотивация ва эмоционал жараёнларни бошқаради. Шизофренияда мезолимбик дофаминергик гиперактивлик галлюцинация, бред ва аффектив безовталиқ каби позитив симптомларнинг патофизиологик асоси ҳисобланади. Нейролептикларнинг ушбу йўлдаги D2 блокадаси антипсихотик самарани таъминлайди — бу "истаклган" терапевтик таъсир ҳисобланади.

Мезокортикал йўл

Мезокортикал йўл ВТАдан дорсолатерал префронтал кортексга ва бошқа неокортикал соҳаларга ўтади. У ижро функциялари, ишчи хотира, диққат ва когнитив жараёнларни назорат қилади. Шизофренияда ушбу йўлда дофаминергик гипоактивлик кузатилади ва бу аҳвол иш фаолияти пасайиши,

эмоционал чаплик, ижтимоий изоляция каби негатив симптомлар билан боғлиқ. Типик нейролептикларнинг мезокортикал D2 блокадаси негатив симптомларни кучайтириши мумкин — бу клиник муаммони атипик препаратлар қисман бартараф этади.

Нигростриатал йўл

Нигростриатал йўл субстанция нигра пар компактадан стриатумга (caudate nucleus ва putamen) боради. Бу йўл ихтиёрий ҳаракатларнинг нозик координациясида, ҳаракат инициациясида ва мускул тонусини тартибга солишда ҳал қилувчи рол ўйнайди. Нейролептиклар нигростриатал D2 рецепторларини блокада қилганда ЭПС ривожланади. Паркинсон касаллигида ҳам айнан шу йўл нейродегенерацияга учрайди, ва нейролептик индукцияланган паркинсонизм клиник жиҳатдан унга ўхшайди.

Тубероинфундибулар йўл

Тубероинфундибулар йўл гипоталамус аркуат ядросидан гипофизнинг лактотроф хужайраларига боради. Бу йўлда дофамин пролактин секрециясини тоник ингибиция қилади: D2 рецепторларни блокада қилиш пролактин ингибициясини олиб ташлаб, гиперпролактинемияга олиб келади. Клиник кўринишлари — аёлларда галакторея, аменорея, гинекомастия ва эркакларда импотенция. Атипик нейролептиклар ва частичный агонистлар ушбу йўлга камроқ таъсир кўрсатади.

НЕЙРОЛЕПТИКЛАРНИНГ МОЛЕКУЛЯР ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ

D2 рецептор блокадаси: асосий механизм

Барча клиник самарали нейролептикларнинг умумий хусусияти D2 рецепторларига юқори аффинлик ва блокада қобилятидир. ПЭТ (позитрон-эмиссион томография) тадқиқотлари кўрсатишича, антипсихотик самара учун стриатал D2 рецепторларининг 65–80% оккупацияси зарур. 80% дан юқори оккупация ЭПС хавфини сезиларли оширади. Атипик антипсихотиклар одатда 60–70% оккупацияда ишлаб, клиник самара ва ЭПС ўртасида мувозанат сақлайди.

Нейролептикларнинг D2 рецепторига боғланиш кинетикаси ҳам муҳим. Тез диссоциацияланувчи препаратлар (клозапин, кветиапин) — "хит-энд-ран" гипотезасига кўра — D2 рецепторини вақтинча блокада қилиб, кейин ажралиб

кетаци, бу эса физиологик дофамин трансмиссиясининг сақланишига имкон беради ва ЭПС ни камайтиради.

Серотонин-дофамин антагонизми (атипик механизм)

Атипик антипсихотикларнинг асосий фармакологик хусусияти — 5-HT_{2A} серотонин рецепторларига нисбатан D₂ дан юқорок аффинлик кўрсатиши. 5-HT_{2A} блокадаси мезокортикал ва нигростриатал йўлларда дофамин ажралишини стимуллаиди. Бу механизм нигростриатал йўлда нейрорептик блокадасини қисман "компенсация" қилиб, ЭПС ни камайтиради ва мезокортикал йўлда когнитив функцияларни яхшилаиди.

5-HT_{2A}/D₂ аффинлик нисбати атипик препаратларни классификация қилишда муҳим кўрсаткич ҳисобланади. Бу нисбат 1 дан катта бўлган препаратлар (рисперидон, оланзапин, клозапин) "атипик" хусусиятларни намоён қилади. Шунингдек, 5-HT_{1A} рецепторларига частичный агонизм ҳам баъзи атипик препаратларда когнитив ва анксиолитик таъсирни кучайтиради.

Частичный агонизм: учинчи авлод механизми

Арипипразол, кариразин ва брекспипразол D₂ ва D₃ рецепторларида "функционал антагонист/агонист" — частичный агонист сифатида иш кўради. Частичный агонист базал рецептор активлигини муайян даражада сақлаган ҳолда максимал агонист активациясини чеклайди. Бу нейрорептик таъсирни таъминлайди, лекин тўлиқ блокада оқибатлари (гиперпролактинемия, оғир ЭПС) камроқ учрайди.

Арипипразол дофамин гиперактивлиги мавжуд ҳолатларда (шизофрения) антагонист сифатида, гипоактивлик ҳолатларида эса агонист сифатида иш кўриб, нейробиологик мувозанатни тиклайди. Кариразин D₃ га D₂ дан юқорок аффинлик кўрсатиши билан ажралиб туради: D₃ блокадаси когнитив симптомлар ва мукофот тизими бузилишларига нисбатан афзалроқ таъсир беради.

Мультирецептор таъсир профили

Замонавий антипсихотикларнинг кўпчилиги, айниқса атипик авлод, фақат дофамин рецепторлари билан чекланмайди. Гистамин H₁ блокадаси — седация ва вазн ортишига олиб келади (оланзапин, клозапин); α₁-адренорецептор блокадаси — ортостатик гипотония ва рефлексор тахикардияга сабаб бўлади; мускарин M₁ блокадаси — антихолинергик таъсирлар (оғиз қуруқлиги, қабзият,

пешоб тутилиши)ни юзага келтиради, лекин ЭПС ни камайтиради; серотонин 5-HT_{2C} блокадаси — иштаҳа ортиши ва метаболик синдромга олиб келади.

Жадвал 3. Антипсихотикларнинг рецептор боғланиш профили

Препарат	D2	D3	D4	5-HT _{2A}	H1	α 1	M1	ЭПС хавфи
Галоперидол	+++	+	++	+	+	+	-	Жуда юқори
Хлорпромазин	++	+	+	++	+++	+++	++	Юқори
Клозапин	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	Жуда паст
Рисперидон	+++	++	+	+++	++	+++	-	Ўрта
Оланзапин	++	+	+++	+++	+++	++	+++	Паст
Кветиапин	+	+	+	++	+++	++	+	Жуда паст
Арипипразол	Ag±	Ag±	+	Ag±	+	+	-	Паст
Карипразин	Ag±	Ag±	+	+	+	+	-	Паст

Изоҳ: +++ юқори аффинлик; ++ ўрта; + паст; - минимал/йўқ; Ag± — частичный агонизм.

НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРНИНГ НЕЙРОБИОЛОГИК АСОСИ

Экстрапирамидал синдром (ЭПС)

ЭПС нигростриатал йўлда D2 рецепторларини блокада қилиш натижасида ривожланади. Острая дистония — нейролептик буюрилганидан сўнг биринчи соатлар ва кунларда юзага чиқиб, мускул спазмлари ва тортишишлари билан намоён бўлади. Нейролептик индукцияланган паркинсонизм — стриатал дофаминергик тонуснинг пасайиши натижасида холинергик тизим устунлигидан пайдо бўлади. Акатизия — ички безовталиқ ва ўтира-тура олмаслик ҳисси; аниқ рецептор механизми мураккаб — серотонинергик ва адренергик жараёнлар ҳам

иштирок этади. Тардив дискинезия — узок муддатли D2 блокадасидан кейин рецептор сенситизациясига боғлиқ.

Метаболик ножўя таъсирлар

Метаболик синдром атипик нейролептикларда, хусусан клозапин ва оланзапинда кенг учрайди. Патогенез мураккаб бўлиб, бир неча механизмни ўз ичига олади. 5-HT_{2C} ва H₁ рецептор блокадаси иштаҳани кучайтириб, вазн ортишига олиб келади. Инсулин рецептори сигнализациясини бевосита бузиш инсулин резистентлигини юзага келтиради. Гипоталамик метаболик назорат марказларига таъсир глюкоза метаболизмини бузади. Липид метаболизмига таъсир дислипидемияга сабаб бўлади.

Нейролептик злокачественли синдром (НЗС)

НЗС — D₂ рецепторларининг кескин тўсилиши натижасида марказий ва периферик дофаминергик тизим фаолиятининг ўткир ва умумлашган бузилишидир. Патофизиологик жиҳатдан гипоталамик терморегуляция маркази ва базал ганглийлардаги D₂ блокадаси марказий ўрин тутди. Клиник тетрада: гипертермия (40°C дан юқори), мушак ригидлиги ("қалай қувур"), вегетатив нестабиллик (тахикардия, тахипноэ, артериал босим тебраниши), онг бузилиши. Лаборатор: КФК сезиларли ошиши, лейкоцитоз, ацидоз. Бу ҳолат дарҳол нейролептикни бекор қилиш ва интенсив терапия (дантролен, бромокриптин)ни талаб этади.

КЛИНИК АҲАМИЯТ ВА АМАЛИЁТДАГИ ЎРНИ

Рецептор фармакологиясини тушуниш клиницистга нейролептик танлашда асосли ёндашув имконини беради. Ҳар бир беморнинг симптом профили, хавф омиллари ва афзалликлари унга тегишли рецептор профили бўлган препарат танлашга асос бўлади.

Кардиоваскуляр хавф омиллари бор беморда оланзапин ва клозапиндан эҳтиёт бўлиш лозим. Харакатланиш бузилишлари тарихи бор беморда типик нейролептикларни чеклаш ва атипик ёки частичный агонистларни афзал кўриш мақсадга мувофиқ. Когнитив бузилишлар устунлик қилганда карипразин ёки арипипразол мезокортикал йўлга ижобий таъсири туфайли афзал бўлиши мумкин.

Препарат дозасини оптималлаштириш ҳам рецептор тушунчасига асосланади. ПЭТ тадқиқотларига кўра, стриатал D₂ оккупацияси 65–80%

бўлганда антипсихотик самара максимал, ЭПС хавфи эса минимал бўлади. Юқори дозалар бу нисбатни бузиб, ножўя таъсирлар профилини ёмонлаштиради.

Резистент шизофренияда клозапиннинг уникал самарадорлиги унинг кенг рецептор профили, хусусан D4 ва 5-HT рецепторларига юқори аффинлиги билан изоҳланади. Бундан ташқари, глутаматергик ва ГАМКергик тизимларга модуляр таъсири ҳам клозапиннинг резистент ҳолатларда самарасини тушунтирадиган қўшимча механизмлар ҳисобланади.

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯДАГИ ЯНГИ ЙЎНАЛИШЛАР

Замонавий тадқиқотлар нейролептикларнинг таъсир механизмларини кенгайтириш ва янги мақсадларни ўрганишга қаратилган. Глутаматергик йўналиш: НМДА-рецептор дисфункцияси шизофрения патофизиологиясида муҳим рол ўйнайди. Глутаматергик ва дофаминергик тизимларнинг ўзаро боғлиқлигига таъсир этувчи янги молекулалар тадқиқот мавзусидир.

Функционал селективлик (биасланган агонизм): G-оқсил йўли ва β -аррестин йўли орасида танлов қобилятига эга препаратлар ишлаб чиқилмоқда. Ушбу ёндашув самарадорликни сақлаган ҳолда ножўя таъсирларни минималлаштиришга умид уйғотади. Трейс амин ва TAAR рецепторлари, мусакрин M4 антагонистлари ва марказий серотонин 5-HT₆ рецепторларини мақсад қилувчи янги антипсихотик кандидатлар клиник синовлардан ўтмоқда.

ХУЛОСА Дофаминергик нейротрансмиссия ва рецептор фармакологиясини чуқур тушуниш нейролептик терапиясининг илмий пойдеворини ташкил этади. D2 рецепторлари нейролептикларнинг асосий молекуляр мақсади бўлиб қолмоқда, бироқ уларнинг таъсири тўртта дофаминергик йўл орқали амалга ошиб, ҳам даволовчи, ҳам ножўя таъсирлар спектрини шакллантиради.

Типик антипсихотикларнинг юқори D2 селективлигидан атипик нейролептикларнинг серотонин-дофамин антагонизмига, кейин частичный агонистларнинг нейробиологик мувозанат тамойилига ўтиш — бу фармакология тарихидаги концептуал эволюциянинг ёрқин намунасидир. Ҳар бир авлод кейинги авлод учун йўл очиб, антипсихотик терапиянинг самарадорлик, хавфсизлик ва беморнинг ҳаёт сифатини оширишга бўлган интилишини акс эттиради.

Нейролептикларнинг рецептор профили, дозалаш ва мониторинг бўйича тушунча клиницистга индивидуал ва рационал дармон терапиясини белгилашда

ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Ушбу соҳадаги илмий тадқиқотлар давом этиб, янги мақсадлар ва механизмлар асосида ишлаб чиқиляётган янги авлод препаратлар психиатрия амалиётида янги имкониятлар очмоқда.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge University Press, 2021. — 608 b.
2. Seeman P. Targeting the Dopamine D2 Receptor in Psychiatry. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2006;10(4):515–531.
3. Kapur S., Mamo D. Half a Century of Antipsychotics and Still a Central Role for Dopamine D2 Receptors. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2003;27(7):1081–1090.
4. Howes O.D., Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III — The Final Common Pathway. Schizophrenia Bulletin, 2009;35(3):549–562.
5. Meltzer H.Y. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. Annual Review of Medicine, 2013;64:393–406.
6. Leucht S. et al. Antipsychotic Drugs versus Placebo for Relapse Prevention in Schizophrenia: a Systematic Review and Meta-Analysis. Lancet, 2012;379(9831):2063–2071.
7. Correll C.U. From Receptor Pharmacology to Improved Outcomes: Individualising the Selection, Dosing, and Formulation of Antipsychotics. European Psychiatry, 2010;25(S2):12–21.
8. Тиббий фармакология. Проф. Ф.С. Хўжаев таҳрири остида. — Тошкент: Ўзбекистон, 2021. — 680 б.
9. Иброҳимов Ш.Т., Раҳимов У.А. Психиатрия ва наркология. Дарслик. — Тошкент: Тиб адабиёти нашриёти, 2020. — 512 б.
10. Solmi M. et al. Safety, Tolerability, and Risks Associated with First- and Second-Generation Antipsychotics: a State-of-the-Art Clinical Review. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2017;13:757–777.
11. Howes O.D. et al. Dopamine Synthesis Capacity Before Onset of Psychosis: a Prospective [18F]-DOPA PET Imaging Study. American Journal of Psychiatry, 2011;168(12):1311–1317.
12. Kapur S., Zipursky R., Jones C. Relationship between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 2000;157(4):514–520.