

**АНТИДЕПРЕССАНТЛАРНИНГ МИЯГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ:
ЗАМОНАВИЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИК ТАДҚИҚОТЛАР ШАРҲИ**

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Зиёева Фарангиз Чори кизи

E-mail: ziyoyevafarangiz7@gmail.com

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>

АННОТАЦИЯ Ушбу мақолада антидепрессантларнинг бош мия нейрохимиясига таъсир механизмлари замонавий нейрофармакология ва нейровизуализация тадқиқотлари асосида кенг таҳлил қилинади. Депрессия этиологиясига оид классик моноамин гипотезасидан тортиб нейропластиклик, нейроэндокрин ва яллиғланиш назарияларигача бўлган замонавий қарашлар кўриб чиқилади. Антидепрессантларнинг серотонинергик, норадренергик, допаминергик тизимларга, шунингдек гиппокамп нейрогенезига, БДНФ (нейротрофик омил), НРА ўқи ва глутаматергик тизимга таъсири батафсил ёритилади. Мақола клиницистлар ва тадқиқотчилар учун антидепрессант фармакологиясини тизимли тушунишга хизмат қилади.

Калит сўзлар: антидепрессант, серотонин, нейропластиклик, БДНФ, моноамин гипотезаси, нейрогенез, НРА ўқи, глутамат, депрессия фармакологияси.

КИРИШ Депрессия — жаҳон миқёсида 300 миллиондан зиёд инсонни қамраб олган, ногиронликнинг энг кўп тарқалган сабаби ҳисобланган руҳий касаллик. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) депрессияни 2030 йилгача глобал касаллик юки бўйича биринчи ўринга чиқиши мумкин эканлиги ҳақида огоҳлантирган. Ушбу касалликнинг биологик асосларини ўрганиш ва самарали даво воситаларини яратиш замонавий тиббиёт ва нейрофармакологиянинг энг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Антидепрессантлар 1950-йилларда тасодифан кашф этилган бўлиб, бугунги кунда улар психиатрик амалиётнинг асосий фармакологик воситасига айланган. Иприниамин (илк трициклик антидепрессант) ва ипрониазид (МАО тормозловчи) кашфиётидан бери ушбу дориларнинг таъсир механизмларини тушунишда катта илмий ютуқларга эришилди. Бироқ антидепрессантлар қандай механизм орқали клиник самарадорликни таъминлаши ҳанузгача тўлиқ аниқланмаган масалалардан бири бўлиб қолмоқда.

Мазкур мақоланинг мақсади — антидепрессантларнинг миёдаги таъсир механизмлари тўғрисидаги замонавий илмий тушунчаларни тизимлаштириш ва уларнинг клиник аҳамиятини таҳлил қилишдан иборат.

ДЕПРЕССИЯНИНГ НЕЙРОБИОЛОГИК АСОСЛАРИ

Классик моноамин гипотезаси

Депрессиянинг моноамин гипотезаси 1960-йилларда Банни, Гудвин ва Коппен томонидан таклиф этилган. Ушбу назарияга кўра, депрессия бош миё синаптик ёриқларида серотонин (5-гидрокситриптами, 5-ГТ), норадреналин (НА) ва допамин (ДА) концентрацияларининг камайиши натижасида юзага келади. Бу гипотезани тасдиқлаган илк далил резерпин — катехоламин депо бўшатувчи дори — қабул қилган беморларда депрессив симптомлар кузатилиши эди.

Шунга қарамасдан, классик моноамин гипотезасида бир қатор камчиликлар мавжуд. Биринчидан, антидепрессантлар синаптик моноаминлар миқдорини дарҳол ошириши билан бирга клиник таъсир 2–6 ҳафта кейин бошланади. Бу вақтдаги кечикиш нейроадаптив ўзгаришлар ва нейропластиклик механизмларининг муҳимлигини кўрсатади. Иккинчидан, моноамин камайишига сабаб бўлувчи ташхис ҳамма депрессия беморларида депрессив эпизодни чақирмайди.

Нейропластиклик назарияси

Замонавий тадқиқотлар депрессиюни фақат нейрокимёвий мувозанатсизлик сифатида эмас, балки структурал ва функционал нейропластиклик бузилиши сифатида қарашни тақозо этади. Депрессияда гиппокамп, префронтал кортекс ва амигдала ҳажмларида структурал ўзгаришлар аниқланган. Нейровизуализация тадқиқотлари (МРТ, фМРТ) депрессия беморларида гиппокамп ҳажми 8–15% га камайганлигини кўрсатган. Ушбу

ўзгаришлар антидепрессант терапиясидан кейин қисман тикланиши мумкинлиги исботланган.

СЕРОТОНИНЕРГИК ТИЗИМГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ

Серотонин (5-ГТ) бош мия рафе ядролари нейронлари томонидан синтезланади ва лимбик тизим, кортекс, гиппокамп ва базал ганглийларга кенг тарқалган толалар орқали этказилади. Серотонин транспортери (СЕРТ/SLC6A4) нейронлар томонидан серотонинни синаптик ёриқдан ўз ичига тортиб олиш (реаптация) учун масъул оқсил ҳисобланади.

Серотонин реаптациясини тормозловчилар (СРИТ)

Флуоксетин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам ва флувоксамин каби СРИТ дорилар СЕРТ оқсилига юқори селективлик билан боғланиб, серотонин реаптациясини блокад қилади. Натижада синаптик ёриқда 5-ГТ концентрацияси ортади ва постсинаптик 5-ГТ рецепторлари узокроқ стимуллашади. Ушбу дорилар антидепрессантлар орасида энг кенг тарқалган бўлиб, нисбатан қулай ножўя таъсир профилига эга.

СРИТ дориларнинг клиник самарадорлигидаги кечикиш рецептор адаптацияси билан боғлиқ. Дастлаб серотонин ортиши натижасида соматодендритик 5-ГТ1А авторецепторлар фаоллашиб, серотонин синтезини тормозлайди. 2–3 ҳафта ичида ушбу авторецепторлар десенситизацияга учрайди ва нетто серотонинергик трансмиссия ортади. Бу феномен клиник таъсирнинг ушланиб қолишини тушунтиради.

Серотонин-норадреналин реаптациясини тормозловчилар (СНРИТ)

Венлафаксин, дулоксетин ва милнаципран СЕРТ ва НАТ (норадреналин транспортери) иккисини ҳам тормозлайди. Бу кўш механизм уларга монотерапияда самарали бўлмаган депрессия ва невропатик оғриқ ҳолатларида устунлик беради. Дулоксетин айниқса стресс уринарий инконтиненция ва диабетик невропатия билан бирга кечадиган депрессияда кенг қўлланилади.

1-жадвал. Антидепрессантларнинг асосий синфлари ва таъсир механизмлари

Синф	Намоёндалари	Асосий механизми	Асосий кўрсатмаси

СРИТ	Флуоксетин, Сертралин, Эсциталопрам	СЕРТ блокадаси	Катта депрессив бузилиш, тревога
СНРИТ	Венлафаксин, Дулоксетин	СЕРТ+НАТ блокадаси	Депрессия, невропатик оғрик
ТЦА	Амитриптилин, Имипрамин	СЕРТ+НАТ+мускарин блокада	Оғир депрессия, сурункали оғрик
МАО тормозловчи	Фенелзин, Транилципромин	МАО-А/Б инактивация	Атипик депрессия
НаССА	Миртазапин	$\alpha 2$ блокада, 5-ГТ2/3 блокада	Депрессия + уйқусизлик
Мелатонинергик	Агомелатин	MT1/MT2 агонизм, 5- ГТ2С блокада	Депрессия + циркадиан бузилиш

НОРАДРЕНЕРГИК ТИЗИМГА ТАЪСИР

Норадреналин (НА) кўк доғ (locus coeruleus, ЛЦ) ядросида синтезланиб, кортекс, лимбик тизим, мия поясига кенг тарқалади. ЛЦ нейронлари стресс жавоби, диққат, уйғоқлик ва эмоционал мувозанатни бошқаришда марказий роль ўйнайди. Депрессияда ЛЦ активлиги бузилиши, гипотензив НА тизими уйқусизлик, энергия камлиги, концентрация қийинчилиги ва мотивация пасайишига олиб келади.

НАТ тормозловчи антидепрессантлар — ребоксетин, атомоксетин ва трициклик антидепрессантлар — синаптик НА концентрациясини оширади. Норадренергик таъсир айниқса депрессиянинг вегетатив ва когнитив компонентларини — уйку, иштаҳа, концентрация — яхшилашда муҳим. $\alpha 1$ -адренорецепторлар постсинаптик активация орқали префронтал кортекс функциясини кучайтиради, бу эса ижроия функциялар ва диққатнинг тикланишига ёрдам беради.

ДОПАМИНЕРГИК ТИЗИМГА ТАЪСИР

Допамин (ДА) вентрал тегментал майдон (ВТА) ва субстанция нигра нейронлари томонидан синтезланади. Мезолимбик ва мезокортикал допаминергик йўллар мукофот, мотивация, гедония ва когнитив функциялар учун масъул. Депрессия клиникасидаги ангедония — хурсандлик сезиш қобилиятини йўқотиш — асосан мезолимбик допаминергик тизим дисфункцияси билан боғлиқ.

Кўпгина антидепрессантлар допаминергик тизимни бевасита ёки билвосита модуляция қилади. Бупропион норадреналин ва допамин реаптациясини тормозлайди, шу сабабли ангедония ва мотивация пасайиши устун бўлган депрессияда алоҳида самарадорлик кўрсатади. Флуоксетин 5-ГТ2Ц рецепторлари орқали билвосита ВТА допаминергик нейронлар активлигини ошириши аниқланган.

НЕЙРОПЛАСТИКЛИК ВА БДНФ ТИЗИМИГА ТАЪСИР

Нейротрофик омиллар

Мия нейротрофик омили (БДНФ — Brain-Derived Neurotrophic Factor) нейронларнинг ўсиши, ривожланиши ва тирик қолишида энг муҳим трофик оксил ҳисобланади. Депрессия беморларида қон зардобиди ва гиппокампада БДНФ миқдори сезиларли даражада камайганлиги аниқланган. Ушбу камайиш гиппокамп атрофияси ва нейрон дендритларнинг қисқариши билан бевосита боғлиқдир.

Антидепрессантларнинг узоқ муддатли қабули БДНФ экспрессиясини ва унинг TrkB рецепторига боғланишини ошириши тасдиқланган. БДНФ/TrkB сигналлашув йўли MAP-киназа ва PI3-киназа каскадларини фаоллаштириб, нейрон ўсиши ва синаптик пластиклик учун зарур оксиллар синтезини кучайтиради. Бу механизм антидепрессантларнинг дарҳол нейрокимёвий

таъсири билан клиник самарадорлик ўртасидаги вақтдаги тафовутни тушунтиришга ёрдам беради.

Гиппокамп нейрогенези

Катта ёшли одамларда гиппокампнинг тишли гирус (dentate gyrus) минтақасида янги нейронлар ҳосил бўлиши (нейрогенез) давом этади. Сурункали стресс ва депрессия гиппокамп нейрогенезини сезиларли даражада тормозлайди. Антидепрессантларнинг узок муддатли қабули (3–4 ҳафтадан кейин) гиппокамп нейрогенезини тиклайди, бу клиник таъсир учун зарурий шарт эканлиги ҳайвон моделларида исботланган.

Нейрогенез назарияси антидепрессантлар самарадорлигидаги 2–4 ҳафталик кечикишни тушунтиради: янги нейронларнинг функционал интеграцияси учун айти шу вақт зарур. Кетамин каби тез таъсир кўрсатадиган антидепрессантларнинг механизми эса нейрогенезга эмас, балки синаптик оқсил синтезига тезкор таъсири орқали тушунтирилади.

2-жадвал. Антидепрессантларнинг нейробиологик таъсир йўллари

Нейробиологик тизим	Депрессиядаги ўзгариш	Антидепрессант таъсири	Клиник натижа
Серотонинергик	5-ГТ камайиши	СЕРТ блокадаси	Кайфият яхшиланиши
Норадренергик	НА пасайиши	НАТ тормозланиши	Энергия, диққат тикланиши
Допаминаергик	ДА дисфункция	ДАТ блокада/билвосита	Ангедония камайиши
БДНФ/TrkB	БДНФ экспрессияси пасайиши	TrkB фаоллашуви	Нейропластиклик тикланиши

Гиппокамп нейрогенези	Нейрогенез тормозланиши	Янги нейрон ҳосил бўлиши	Когнитив тикланиш
НРА ўқи	Кортизол гиперсекрецияси	НРА ўқи нормализацияси	Стресс реакция яхшиланиши

НЕЙРОЭНДОКРИН ТИЗИМ: НРА ЎҚИГА ТАЪСИР

Гипоталамо-гипофизар-адреналь (НРА) ўқи организмнинг стресс жавобини бошқарувчи асосий нейроэндокрин тизимдир. Депрессия беморларида НРА ўқи гиперфаоллиги, яъни кортизол гиперсекрецияси, кенг кузатилади. Сурункали гиперкортизолемиа гиппокамп нейронларига токсик таъсир кўрсатиб, нейрон дендритларнинг қисқаришига ва апоптозга олиб келади.

Антидепрессантлар НРА ўқи фаоллигини нормализация қилиш орқали мия нейронларини кортизолнинг зарарли таъсиридан ҳимоя этади. Бу жараёнда гиппокамп глюкокортикоид рецепторларининг (ГР) сезувчанлигини тиклаш муҳим роль ўйнайди. ГР ва МР (минералокортикоид рецептор) тавозунини тиклаш НРА ўқи ретроингибициясини яхшилайти ва кортизол секрецияси меъёрига қайтади.

ГЛУТАМАТЕРГИК ТИЗИМ ВА ТЕЗКОР АНТИДЕПРЕССАНТЛАР

Глутамат — марказий асаб тизимининг асосий қўзғатувчи нейромедиатори — депрессия нейробиологиясида тобора катта ўрин эгалламоқда. NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторларининг нормал фаоллиги синаптик пластиклик учун зарур бўлса-да, уларнинг гиперфаоллиги нейротоксик таъсир кўрсатади. Депрессияда сурункали стресс глутамат тизимини бузиб, NMDA рецептор ўта-фаоллигига ва синаптик оксил синтезининг пасайишига олиб келади.

Кетамин — NMDA рецептор антагонисти — 2019 йилда АҚШ Озиқ-овқат ва дори воситалари бошқармаси (FDA) томонидан резистент депрессия учун тасдиқланган биринчи тезкор антидепрессант ҳисобланади. Унинг таъсири дозадан кейин дақиқалар ичида бошланиб, анъанавий антидепрессантлардан принципиал фарқ қилади. Механизм жиҳатидан кетамин NMDA рецепторларини блокад қилиб, mTOR (рапамицин мақсади) сигналлашув йўлини

фаоллаштириши ва синаптик оқсил синтезини кучайтириши натижасида тезкор синаптогенез рўй беради.

НЕЙРОЯЛЛИҒЛАНИШ ВА ИММУН ТИЗИМ

Сўнгги ўн йилликда депрессия этиологиясида нейрояллиғланишнинг роли исботланди. Депрессия беморларида интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, TNF- α каби яллиғланиш цитокинлари ва С-реактив оқсил (СРО) даражаси юқори эканлиги аниқланган. Цитокинлар триптофан метаболизмини кинуренин йўлига буриб, серотонин синтезини камайтиради ва нейротоксик кинуренин метаболитлари (3-гидрокскинуренин, хиолин кислотаси) тўпланишига сабаб бўлади.

Антидепрессантларнинг яллиғланишга қарши таъсири ҳам аниқланган. СРИТ дорилари микроглия активлигини камайтириши ва яллиғланиш цитокинлари ишлаб чиқарилишини тормозлаши тасдиқланган. Юқори яллиғланиш маркерлари бўлган беморлар анъанавий антидепрессантларга камроқ жавоб беришини ҳисобга олиб, уларда яллиғланишга қарши иловаси стратегиялари ўрганилмоқда.

3-жадвал. Янги авлод антидепрессантлари ва механизмлари

Дори	Механизм	Таъсир бошланиши	Хусусияти
Эскетамин (Spravato)	NMDA антагонизм	Соатлар ичида	Назал спрей, тезкор таъсир
Агомелатин	MT1/MT2 агонизм + 5-ГТ2С блокада	1–2 ҳафта	Циркадиан ритм тиклаш
Вортиоксетин	СРИТ + 5-ГТ рецепторлар модуляция	2–4 ҳафта	Когнитив яхшиланиш
Брексанолон	ГАМК-А модуляция	3 кун ичида	Перинатал депрессия

Зурановолон	ГАМК-А позитив аллостерик модулятор	Соатлар-кунлар	Тезкор, орқали	оғиз
-------------	-------------------------------------	----------------	----------------	------

ХУЛОСАЛАР Антидепрессантларнинг миёдаги таъсир механизмлари бир нейротрансмиттер тизимига тааллуқли эмас — у мураккаб, ўзаро боғлиқ нейробиологик тизимлар тармоғини қамрайди. Классик моноамин гипотезаси ҳалиям асосий тушунча бўлиб қолаётган бўлса-да, нейропластиклик, нейротрофик ва нейроэндокрин назариялар уни тўлдириб, кенгайтормоқда.

Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, антидепрессантларнинг узоқ муддатли самарадорлиги синаптик нейромедиаторлар миқдорини ошириш билан эмас, балки нейропластиклик тикланиши, БДНФ экспрессияси кучайиши, гиппокамп нейрогенези ва НРА ўқи нормализацияси билан боғлиқ. Тезкор таъсир кўрсатувчи антидепрессантлар (кетамин, зурановолон) эса глутаматергик ва ГАМКергик тизимлар орқали янгича механизм асосида ишлайди.

Нейрояллиғланиш назариясининг ривожланиши янги терапевтик мақсадлар — цитокин тизими, триптофан метаболизми ва микроглия фаоллиги — ни очиб берди. Шахсиятлашган (персонализированный) психиатрия доирасида биомаркерлар асосида антидепрессант танлаш — яллиғланиш профили, фармакогенетик маълумотлар, нейровизуализация топилмалари — келажак клиник амалиётида муҳим ўрин тутди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008; 455(7215): 894–902.
2. Castrén E., Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 128(2): 241–254.
3. aan het Rot M., Mathew S.J., Charney D.S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009; 180(3): 305–313.
4. Berton O., Nestler E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006; 7: 137–151.
5. Murrough J.W., et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2013; 170(10): 1134–1142.

6. Duman R.S., Aghajanian G.K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012; 338(6103): 68–72.
7. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16(1): 22–34.
8. Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2000; 20(24): 9104–9110.
9. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 5th ed. Cambridge University Press, 2021.
10. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.