

ПСИХОТРОП ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ МАРКАЗИЙ АСАБ ТИЗИМИГА ТАЪСИРИ: НЕЙРОФАРМАКОЛОГИК ТАҲЛИЛ

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Аҳмадова Лола Халиловна

E-mail: marifatrajabaliva@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 психотроп дори воситаларининг марказий асаб тизими (МАТ) таъсир механизмлари замонавий нейрофармакология ва молекуляр нейробиология нуқтаи назаридан батафсил таҳлил қилинади. Психотроп дорилар таснифи, уларнинг нейромедиатор тизимларига — допаминергик, серотонинергик, норадренергик, ГАМКергик ва глутаматергик — таъсир йўллари кўриб чиқилади. Антипсихотиклар, анксиолитиклар, тимоанолептиклар, психостимуляторлар ва когнитив яхшиловчи дорилар (ноотропиклар) нинг нейрорецептор механизмлари, клиник самарадорлиги, ножўя таъсирлари ва замонавий даво стратегиялари ёритилади.

Калит сўзлар: *психотроп дорилар, антипсихотик, анксиолитик, нейролептик, МАТ, допамин, серотонин, ГАМК, глутамат, нейромедиатор, психофармакология.*

КИРИШ Психотроп дори воситалари — МАТ функциясини ўзгартириб, руҳий ҳолат, идрок, хулқ-атвор ва когнитив жараёнларга таъсир кўрсатувчи фармакологик агентлар — замонавий психиатрия ва неврологиянинг асосий даво қуроли ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда ҳар бешинчи инсон умр давомида руҳий бузилишдан азият чекади: шизофрения — 1%, биполяр бузилиш — 2–4%, тревога бузилишлари — 15–20%, катта депрессив бузилиш — 10–15% аҳолини қамраб олади.

Психофармакологиянинг ривожланиш тарихи XX аср ўртасидан бошланади: 1952 йилда хлорпромазиннинг шизофренияга қарши таъсири кашф этилди ва бу психиатрияда ҳақиқий инқилоб ясади. Минглаб руҳий касал

беморлар биринчи марта стационар шароитдан ташқарида яшаш ва ижтимоий ҳаётда иштирок этиш имкониятини олди. Кейинги ўн йилликларда антидепрессантлар, анксиолитиклар, кайфият стабилизаторлари ва атипик антипсихотиклар яратилди.

Мазкур мақоланинг мақсади — асосий психотроп дорилар синфларининг МАТ нейрехимиясига таъсир механизмларини тизимли кўриб чиқиш, уларнинг клиник аҳамияти ва замонавий нейробиологик тушунчалар доирасида ўрнини белгилашдан иборат.

МАРКАЗИЙ АСАБ ТИЗИМИНИНГ НЕЙРОХИМИЯВИЙ АСОСЛАРИ

Нейромедиаторлар ва рецептор тизимлари

МАТ фаолияти химиявий синапсларда нейромедиаторлар орқали амалга ошириладиган нейрон-нейрон коммуникацияга асосланади. Моноаминлар — допамин (ДА), серотонин (5-ГТ), норадреналин (НА), гистамин — ва аминокислота нейромедиаторлари — ГАМК (тормозловчи), глутамат (қўзғатувчи) — психотроп дориларнинг асосий фармакологик мақсадларини ташкил этади. Ацетилхолин (АХ), эндоканнабиноидлар ва нейропептидлар (эндорфинлар, субстанция Р) ҳам психотроп дорилар учун муҳим нишонлардир.

Синаптик трансмиссия ва дори таъсирининг молекуляр нишонлари

Психотроп дорилар синаптик трансмиссиянинг турли звеноларига таъсир кўрсатади. Пресинаптик таъсир механизмларига нейромедиатор синтезини ўзгартириш (тирозин гидроксилаза, ДОФА декарбоксилаза ингибиторлари), нейромедиатор сақланишини бузиш (резерпин), реаптацияни тормозлаш (СРИТ, СНРИТ, ДАТ блокаторлари) ва авторецепторларга таъсир этиш (D2 авторецептор агонистлари) киради. Постсинаптик таъсир механизмларига эса рецептор агонизми ёки антагонизми, рецептор сезувчанлигини ўзгартириш ва иккиламчи хабарчилар тизимини модуляция қилиш киради.

1-жадвал. Психотроп дориларнинг асосий нейромедиатор нишонлари

Нейромедиатор тизими	Асосий вазифаси	Бузилиш касалликлар	Фармакологик таъсир йўли
Допамин (ДА)	Мукофот, мотивация, ҳаракат	Шизофрения, Паркинсон, ДДАБ	D2 антагонизм/агонизм, ДАТ блокада

Серотонин (5-ГТ)	Кайфият, уйку, иштаҳа	Депрессия, тревога, ОКБ	СЕРТ блокада, 5-ГТ рецептор модуль.
Норадреналин (НА)	Дикқат, уйғоқлик, стресс	Депрессия, ПТСБ, ДДАБ	НАТ блокада, α2 агонизм/антагонизм
ГАМК	Тормозлаш, тинчлантириш	Тревога, эпилепсия, инсомния	ГАМК-А ПАМ (БЗД, барбитурат)
Глутамат	Қўзғатиш, хотира, ўрганиш	Шизофрения, депрессия, деменция	NMDA антагонизм, АМРА модуляция
Ацетилхолин (АХ)	Хотира, когниция, мушак тонуси	Альцгеймер, Паркинсон	АХЭ ингибиторлари, М-блокаторлар

АНТИПСИХОТИК ДОРИЛАР — НЕЙРОЛЕПТИКЛАР

Биринчи авлод антипсихотиклар (типик нейролептиклар)

Биринчи авлод антипсихотиклар — хлорпромазин, галоперидол, трифтазин, флуфеназин — мезолимбик допаминергик йўлдаги D2 рецепторларни блокад қилиш орқали шизофренияда галлюцинация, алдаш (бред) ва дезорганизация каби «мусбат симптомлар»ни бостиради. Допамин гипотезасига кўра, шизофренияда мезолимбик ДА трансмиссиянинг ортиқчалиги мусбат симптомлар учун, мезокортикал ДА трансмиссиянинг пасайиши эса «манфий симптомлар» (афект текисланиши, алогия, авуляция) учун масъул.

Бироқ нигростриатал допаминергик йўлдаги D2 блокада экстрапирамид ножўя таъсирларга — паркинсонизм, акатизия (ҳаракатсиз ўтира олмаслик), дистония ва кеч (тардив) дискинезияга — сабаб бўлади. Тубероинфундибуляр йўлдаги D2 блокада гиперпролактинемияни (сут чиқиши, менструал бузилиш, жинсий дисфункция) чақиради. Бу ножўя таъсирлар типик нейролептикларни кенг қўллашни чекловчи асосий омил ҳисобланади.

Иккинчи авлод антипсихотиклар (атипик нейролептиклар)

Клозапин (1970) — биринчи атипик антипсихотик — D2 рецепторларга нисбатан 5-ГТ2А рецепторларига юқори афинитет кўрсатиб, манфий симптомларни ва когнитив бузилишларни яхшилайти. Атипик антипсихотикларнинг «атипиклиги» асосан серотонин-допамин антагонизмига (ДА D2 + 5-ГТ 2А блокада) асосланади: 5-ГТ2А блокада нигростриатал ва тубероинфундибуляр йўлларда ДА чиқарилишини рағбатлантириб, D2 блокадасининг ноўя таъсирларини қисман компенсация қилади.

Рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, зипразидон, луразидон ва палиперидон замонавий атипик антипсихотикларнинг асосий намоёндалари. Арипипразол ДА D2 рецепторига «парциал агонист» сифатида боғланади — ДА танқис ҳолатда агонист, ДА ортиқча ҳолатда антагонист вазифасини бажаради. Бу «функционал антагонизм» экстрапирамид ноўя таъсир хавфини минималлаштиради. Клозапин резистент шизофренияда (икки ва ундан кўп антипсихотик самарасиз бўлганда) ҳозир ҳам олтин стандарт ҳисобланади, лекин агранулоцитоз хавфи туфайли қон мониторинги талаб этилади.

АНКСИОЛИТИКЛАР ВА ТРЕВОГА БУЗИЛИШЛАРИНИ ДАВОЛАШ

Бензодиазепин анксиолитиклари

Бензодиазепинлар ГАМК-А рецепторининг аллостерик модуляторлари сифатида лимбик тизим — амигдала, гиппокамп, гипоталамус — дагы тормозловчи трансмиссияни кучайтириб, тревога, кўркув ва стресс жавобини пасайтиради. Амигдала — кўркув шартли рефлексини сақлаш ва эмоционал ҳолатни баҳолаш учун марказий тузилма — бензодиазепинлар таъсирининг асосий нейроанатомик мақсади ҳисобланади. Диазепам, лоразепам, алпразолам ва клоназепам анксиолитик мақсадда кенг қўлланилади.

Буспирон — янги механизм

Буспирон — бензодиазепинлардан принципал фарқ қилувчи — 5-ГТ1А рецепторига парциал агонист ва ДА D2 рецепторига антагонист сифатида таъсир этади. Серотонинергик модуляция орқали тревога симптомларини камайтиради. Бензодиазепинлардан фарқли равишда буспирон боғлиқлик ривожлантирмайди, мушак бўшаштирувчи ва седатив таъсирдан холи, нафас депрессиясини чақирмайди. Бироқ клиник таъсирнинг бошланиши 2–4 ҳафта кечикади, шу сабабли ўткир тревога учун яроқсиз, бироқ умумлашган тревога бузилишида узоқ муддатли терапия учун мос.

Тревогага қарши антидепрессантлар

Замонавий клиник қўлланмалар тревога бузилишларида СРИТ ва СНРИТ дориларини биринчи қатор анксиолитик дорилар сифатида тавсия этади. Серотонинергик тизимнинг лимбик тузилмалардаги модуляцияси тревога нейросхемасини нормализация қилади. Эсциталопрам, пароксетин ва венлафаксин умумлашган тревога, панк бузилиш, ижтимоий тревога ва посттравматик стресс бузилишида аниқланган самарадорликка эга.

АНТИДЕПРЕССАНТЛАРНИНГ МАТ ГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ

МАО тормозловчилар

Моноаминоксидаза (МАО) — нейрон ичида НА, ДА ва серотонинни парчаловчи — ни тормозлаш орқали синаптик нейромедиатор миқдорини оширадиган дорилар МАО тормозловчилар деб аталади. МАО-А изоформаси серотонин ва НА ни, МАО-Б эса ДА ни афзал парчалайди. Фенелзин ва транилципромин ногайрат (ирреверсибел) МАО тормозловчилари бўлиб, тираминли озиқ-овқатлар билан биргаликда тирамин синдроми (гипертоник криз) хавфи туфайли кам қўлланилади. Ногайрат-танлаб МАО-А тормозловчи моклобемид янада хавфсизроқ.

Трициклик антидепрессантлар (ТЦА)

Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин ва нортриптилин серотонин ва норадреналин реаптацияси транспортерларини (СЕРТ ва НАТ) тормозлайди. Бироқ мускарин, гистамин Н1 ва адренорецепторларни ҳам блокад қилиши туфайли кенг ножўя таъсирларга эга: антимускарин таъсир (оғиз қуруши, кўз мосланишининг бузилиши, қабзият, пешоб тутилиши), Н1 блокада (седация, вазн ошиши), $\alpha 1$ блокада (ортостатик гипотензия). Юрак ритми бузилиши ва ўткир интоксикация хавфи юқорилиги сабабдан ТЦА замонавий амалиётда иккинчи қатор дорилар сифатида буюрилади.

Замонавий антидепрессантлар — янги механизмлар

Миртазапин $\alpha 2$ -адренорецептор (авторецептор ва гетерорецептор) ни блокад қилиб, НА ва 5-ГТ чиқарилишини оширади; бирвақтда 5-ГТ2 ва 5-ГТ3 рецепторларни блокад қилиши туфайли жинсий дисфункция ва кўнгил айниш ножўя таъсирлари минималлашади. Вортиоксетин СРИТ таъсири билан бирга 5-ГТ1А парциал агонизми ва 5-ГТ3/5-ГТ7 антагонизмини бирлаштириб, когнитив яхшиланишни таъминлайди. Кетамин (эскетамин) NMDA антагонизми орқали мТОР йўлини фаоллаштириб, синаптогенезни тезлаштириши ва соатлар ичида тезкор антидепрессант таъсир кўрсатиши буюк илмий кашфиёт ҳисобланади.

2-жадвал. Антипсихотик дорилар синфларининг нейрорецептор профили ва клиник хусусиятлари

Препарат	D2	5-ГТ2А	H1	M1	Клиник хусусияти
Галоперидол	Жуда юқори	Паст	Паст	Паст	ЭПС юқори, гиперпролактинемия
Клозапин	Паст	Юқори	Юқори	Юқори	ЭПС паст, агранулоцитоз хавфи
Рисперидон	Юқори	Юқори	Ўрта	Паст	ЭПС ўрта, гиперпролактинемия
Оланзапин	Ўрта	Юқори	Юқори	Юқори	Вазн ошиши, метаболик синдром
Кветиапин	Паст	Ўрта	Юқори	Паст	Седация, кўп қўлланилади
Арипипразол	Парциал агонист	Антагонист	Паст	Паст	ЭПС минимал, метаболик нейтрал
Луразидон	Юқори	Юқори	Паст	Паст	Метаболик нейтрал, когниция ↑

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЛАР ВА ДДАБ ДАВОСИ

Диққат етишмаслиги ва гиперфаоллик бузилиши (ДДАБ) — болаларнинг 5–7% ва катталарнинг 2–5% ини қамраб олган нейроривожланиш бузилиши — префронтал кортекс (ПФК) ДА ва НА тизимлари дисфункцияси билан боғлиқ. ПФК дагы ДА D1 ва НА α 2А рецепторлар стимуляцияси ижроия функцияларни, диққат ва импульс назоратини яхшилайдди.

Метилфенидат ва амфетамин

Метилфенидат (Риталин) ДА транспортери (ДАТ) ни тормозлаб, синаптик ДА ва НА концентрацияларини оширади. Бу механизм ПФК ДА D1 ва НА α 2А рецепторларини оптимал даражада стимуллаб, диққат ва хулқ-атвор назоратини

яхшилаиди. Амфетамин ва унинг изомери лисдексамфетамин нейронлардан ДА ва НА ни фаол суриб чиқаришга мажбур қилади (транспортёрни тескари йўналтириш). Рандомизацияланган тадқиқотларда ДДАБ симптомларини 70–80% беморда яхшилаши тасдиқланган.

Атомоксетин — боғлиқликсиз муқобил

Атомоксетин — НАТ (норадреналин транспортёри) ни танлаб тормозловчи — ДДАБ даволашда иккинчи линия дори ҳисобланади. НА реаптациясини тормозлаш орқали ПФК дагы НА ва ДА (норадренергик иннервация орқали) концентрацияларини оширади. Нейростимулятор (I жадвал назоратидаги модда) эмаслиги сабабли суиистеъмом хавфи йўқ; бироқ клиник таъсир 4–6 ҳафтадан кейин ривожланади.

НООТРОПИК ДОРИЛАР ВА КОГНИТИВ ФУНКЦИЯ

Пирацетам ва рацетамлар

Пирацетам — 1964 йилда яратилган биринчи ноотропик — нейрон мембранасининг фосфолипид таркибини мўтадиллаштириши, ацетилхолинергик ва глутаматергик трансмиссияни кучайтириши, мия қон айланишини яхшилаши ва АТФ синтезини рағбатлантириши орқали когнитив функцияларга таъсир этади. Аниқ молекуляр механизми ҳали тўлиқ аниқланмаган. Анирацетам ва оксирацетам АМРА тури глутамат рецепторларини («АМРА потенциаторлари») аллостерик кучайтириб, хотира ва ўрганиш жараёнларини яхшилаиди.

Ацетилхолинэстераза тормозловчилари — Альцгеймер давоси

Альцгеймер касаллигида нуклеус базалис Мейнертидаги холинергик нейронлар дастлаб зарар кўради, бу базал олдинги мия — гиппокамп — неокортекс холинергик иннервациясини бузиб, хотира бузилишига олиб келади. Донепезил, ривастигмин ва галантамин ацетилхолинэстераза ферментини тормозлаб, синаптик АХ миқдорини оширади ва когнитив симптомларни 6–12 ой давомида секинлаштиради. Мемантин — NMDA рецептор антагонисти — ортиқча глутаматергик ўзгаришлар натижасида рўй берадиган нейроекситотоксикликни камайтириб, ўрта ва оғир Альцгеймерда қўлланилади.

3-жадвал. Психотроп дорилар синфларининг қиёсий фармакологик таҳлили

Синф	Асосий механизм	Кўрсатмалари	Клиник самарадорлиги	Асосий хавфлар
Типик антипсихотиклар	D2 антагонизм	Шизофрения (мусбат симп.)	Юқори (мусбат симп.)	ЭПС, тардив дискинезия
Атипик антипсихотиклар	D2+5-ГТ2А блокада	Шизофрения, биполяр	Юқори (тўлиқ спектр)	Метаболик синдром, седация
СРИТ антидепрессантлар	СЕРТ блокада	Депрессия, тревога	Юқори, хавфсиз	Жинсий дисфункция, инсомния
БЗД анксиолитиклар	ГАМК-А ПАМ	Ўткир тревога, эпилепсия	Тез ва кучли	Боғлиқлик, седация
Литий	GSK-3 тормозлаш, БДНФ↑	Биполяр бузилиш	Манияни олдини олиш	Топ терапевтик ойна
Психостимуляторлар	ДАТ/НАТ блокада	ДДАБ, нарколепсия	Юқори (ДДАБ)	Суиистеъмол, юрак-ТА
АХЭ ингибиторлари	Ацетилхолинэстераза тормозл.	Альцгеймер касаллиги	Ўрта (симптоматик)	Кўнгил айниш, брадикардия

Кетамин/эскета мин	NMDA антагонизм, mTOR↑	Резистент депрессия	Тезкор (соатлар ичида)	Диссоциация, суиистеъмол
-----------------------	------------------------------	------------------------	------------------------------	-----------------------------

ПСИХОТРОП ДОРИЛАР НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРИ ВА ХАВФСИЗЛИК

Метаболик ножўя таъсирлар

Оланзапин, клозапин ва кветиапин каби атипик антипсихотиклар орасида метаболик синдром ривожланиш хавфи юқори. Уларнинг гистамин H1 ва серотонин 5-ГТ2Ц рецепторларни блокад қилиши иштаҳани кучайтириб, вазн ошишига, инсулин сезувчанлигини пасайтириб, қандли диабет ривожланишига олиб келади. Беморларнинг 30–60% да аҳамиятли вазн ошиши (> 7% базал вазндан) кузатилади. Бу ножўя таъсирлар юрак-қон томир касаллиги ва II тип диабет хавфини оширади.

Нейрологик ножўя таъсирлар ва тардив дискинезия

Тардив дискинезия — типик ва баъзи атипик антипсихотикларнинг узок муддатли қабулида (ойлар-йиллар) ривожланадиган, ихтиёрсиз, такрорланувчи ҳаракатлар (оғиз, тил, юз, тана ҳаракатлари) билан кечадиган — ногайрат нейрологик асорат. Патогенезда нигростриатал ДА D2 рецепторларнинг суперсенситизацияси (ортиқча сезувчанлик) ётади. Тардив дискинезияни давосида вальбеназин ва дейтетрабеназин (VMAT2 тормозловчилар) FDA томонидан 2017 йилда тасдиқланган.

Серотонин синдроми

Серотонин синдроми — серотонинергик таъсири кучли бир нечта дорилар биргаликда қабул қилинганда (СРИТ + MAO тормозловчи, СНРИТ + трамадол) ривожланадиган потенциал ўлимли фармакологик асорат. Клиник белгилари: вегетатив бузилиш (тахикардия, гипертермия, дид тер), нейромускуляр аномалиялар (мышца rigidligi, тремор, гиперрефлексия, клонус) ва ментал ўзгаришлар (ажитация, делирий). Даволашда серотонин антагонисти ципрогептадин қўлланилади.

ХУЛОСАЛАР Психотроп дори воситаларининг МАТ га таъсири нейрорхимиявий, нейроанатомик ва нейрофизиологик жиҳатлардан ниҳоятда мураккаб ва кўп қиррали жараёндр. Ушбу мақолада кўриб чиқилган

тадқиқотлар ва клиник маълумотлар асосида қуйидаги муҳим хулосалар чиқариш мумкин.

Биринчидан, психотроп дорилар таъсири битта нейромедиатор тизими билан чекланмайди: замонавий препаратлар бир вақтда бир нечта рецептор тизимини модуляция қилади. Иккинчидан, нейропластиклик ва структурал мия ўзгаришлари (БДНФ, нейрогенез, синаптогенез) кўпгина психотроп дорилар клиник самарадорлигини белгилаши тобора кўпроқ тасдиқланмоқда. Учинчидан, антипсихотик ва антидепрессант дорилар нейрорецептор профилини тушуниш унинг клиник самарадорлигини ва ножўя таъсир хавфини олдиндан баҳолаш имконини беради.

Замонавий психофармакология шахсиятлашган тиббиёт томон ривожланмоқда: фармакогенетик маълумотлар (CYP2D6, CYP2C19 полиморфизмлари), нейровизуализация биомаркерлари ва нейробиологик профиль асосида дори ва дозани танлаш иммунитетга ёндашувни тубдан яхшилади. Янги авлод психотроп дорилари — мГлуР5 модуляторлари, орексин антагонистлари, ГАМК-А $\alpha 2/\alpha 3$ -селектив анксиолитиклар ва тезкор таъсирли антидепрессантлар — замонавий психофармакологиянинг энг истиқболли йўналишлари ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge University Press, 2021.
2. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003; 27(7): 1081–1090.
3. Meltzer H.Y. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual Review of Medicine*. 2013; 64: 393–406.
4. Krystal J.H., et al. Ketamine: A Paradigm Shift for Depression Research and Treatment. *Neuron*. 2019; 101(5): 774–778.
5. Faraone S.V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018; 87: 255–270.
6. Kanner A.M. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12(2): 106–116.
7. Bhatt D.L., et al. Cognitive function and bipolar disorder: A review. *Bipolar Disorders*. 2019; 21(3): 231–244.

8. Tariot P.N., et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA*. 2004; 291(3): 317–324.
9. Correll C.U., Newcomer J.W. Metabolic effects of antipsychotic agents. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009; 70(Suppl 1): 3–10.
10. Bhalerao S., Bhalerao A. Tardive dyskinesia in an era of newer antipsychotics. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2023; 13: 204512532311756.