

**DOFAMIN VA RETSEPTORLARINING KIMYOVIY TUZILISHI .
DOMPERIDON: YANGI PERIFERIK DOPAMINE ANTOGONISTI VA
UNING HOZIRGI KUNDAGI AHAMIYATI.**

To'xtasheva Fotima Alisherovna,

To'xtasheva Zuhra Alisherovna,

Tojiboyeva Iroda Muhammadyunosovna

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Annotatsiya: Maqolada dopamin molekulasining kimyoviy tuzilishi, uning markaziy va periferik retseptorlar bilan o'zaro ta'siri tibbiy kimyo nuqtai nazaridan ko'rib chiqiladi. Neurotransmitter sifatida dopaminning fiziologik ahamiyati, ayniqsa D3 retseptoriga bog'liq jarayonlar, shuningdek, ushbu retseptorlarga selektiv ta'sir ko'rsatadigan domperidon birikmasining sintezi va farmakologik xususiyatlari tahlil etiladi. Domperidonning antiemetik va prokinetik xususiyatlari, uning kimyoviy sintezi bosqichlari va klinik qo'llanilishi haqidagi ilmiy ma'lumotlar asosida, mazkur preparatning amaliy tibbiyotdagi o'rni yoritib berilgan.

Kalit so'zlar: dopamin, dopamin retseptorlari, D3 retseptori, neurotransmitter, domperidon, periferik antagonist, tibbiy kimyo, farmakologik faollik, kimyoviy tuzilish, sintez jarayoni, Parkinson kasalligi, shizofreniya.

Hozirgi davrda ilmiy tadqiqotlarning asosiy yo'nalishlaridan biri – neurotransmitterlar va ularning retseptorlari asosida innovatsion dori vositalarini yaratish hisoblanadi. Ushbu sohada dopamin retseptor antagonistlari, ayniqsa D3 retseptor antagonistlari, o'ziga xos o'rin tutib, ularning Parkinson kasalligi, shizofreniya va giyohvandlik kabi kasalliklarni davolashda yangi avlod dori vositalari sifatida tibbiyotga joriy etilishi dolzarb masala bo'lib qolmoqda. Ayniqsa, dopamin retseptorlari va ularning ligandlari asosida ishlab chiqilgan yangi birikmalar yuqori

biologik faollikka ega bo'lib, neyrodegenerativ va psixiatrik kasalliklarni samarali davolash imkoniyatini yaratmoqda.

Dopamin (DA, 3,4-dihidroksifenetilaminning qisqartmasi) hujayralarda bir nechta muhim rol o'ynaydigan neyromodulyator molekuladir. Bu katexolamin va fenetilamin oilalarining organik kimyoviy natijasidir. Dopamin miyadagi katexolamin tarkibining taxminan 80% ni tashkil qiladi. Bu miya va buyraklarda sintez qilinadigan o'zining prekursor kimyoviy L-DOPA molekulasidan karboksil guruhini olib tashlash orqali sintez qilinadi. Dopamin o'simliklar va ko'pchilik hayvonlarda ham sintezlanadi. Miya dopamin neurotransmitter ya'ni boshqa nerv hujayralariga signal yuborish uchun neyronlar (asab hujayralari) tomonidan chiqarilgan kimyoviy modda vazifasini ham bajaradi.

Dopamin (DA) miyadagi eng ko'p uchraydigan katexolamin hisoblanadi. Markaziy asab tizimida (MAT) dopamin neurotransmitter sifatida turli fiziologik jarayonlarni tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. Dopamin tizimidagi buzilishlar quyidagi kasalliklar bilan bog'liq:

- *Parkinson kasalligi
- *Turet sindromi
- *Shizofreniya
- *Diqqat yetishmovchiligi va giperfaollik buzilishi (ADHD)[4]

Dofamin retseptorlarining fiziologik funktsiyasi farmakologik vositalar, miya shikastlanish modellari va genetik modifikatsiyalangan hayvonlar yordamida o'rganilgan. Dofaminning turli fiziologik ta'sirlari kamida besh xil G-protein bog'liq retseptor subtipi orqali amalga oshiriladi:

Ikki turdagi D₁-ga o'xshash retseptorlar (D₁ va D₅) G_s oqsili bilan bog'lanib, adenilat siklazani faollashtiradi. Boshqa retseptor turlari D₂-ga o'xshash oilaga mansub (D₂, D₃ va D₄) bo'lib, ular G oqsili bilan bog'langan retseptorlarning asosiy turlaridir.

Ushbu retseptorlar adenilat siklazani ingibitsiya qiladi va K^+ kanallarini faollashtiradi. [8,10]

Markaziy asab tizimida dopamin retseptorlari keng tarqalgan, chunki ular harakat, kognitiv jarayonlar, emotsiyalar va ta'sirlanish kabi funksiyalarni boshqarishda ishtirok etadi.

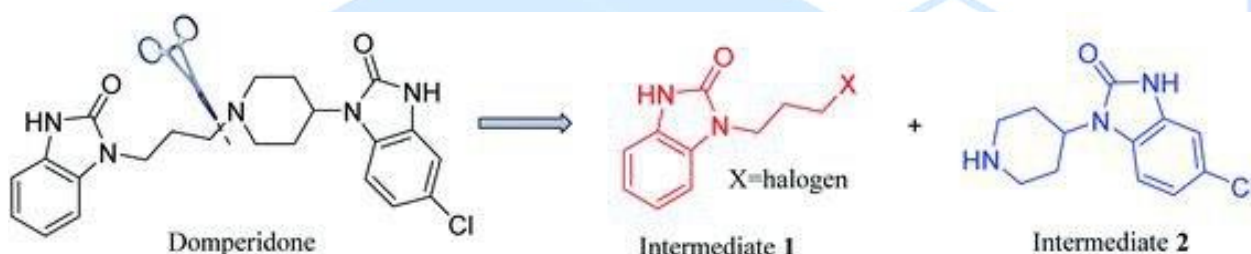
Markaziy asab tizimida dofamin retseptorlari quyidagi jarayonlarni boshqaradi:

- Harakat koordinatsiyasi;
- Kognitiv jarayonlar;
- Hissiy holatlar;
- Neyroendokrin sekretsia;

Periferik tizimda esa ular buyrak, qon tomirlari va gipofiz sohalarida natriy muvozanati, qon bosimi va gormon sekretsiyasiga ta'sir qiladi.[3]

1.1.SINTEZI

Domperidon sintezi ikkita benzimidazon hosilasi – N-galogenpropil-2-benzimidazon (1-oraliq birikma) va N-(piperidin-4-il)-6-xloro-2-benzimidazon (2-oraliq birikma) – o'zaro bog'lanishi orqali amalga oshiriladi (1-rasm). Shunday qilib, domperidon sintezi uch bosqichga bo'linadi: 1 va 2-oraliq birikmalarning sintezi hamda ularning bir-biri bilan bog'lanishi.



1.2. 1-oraliq birikmaning sintezi

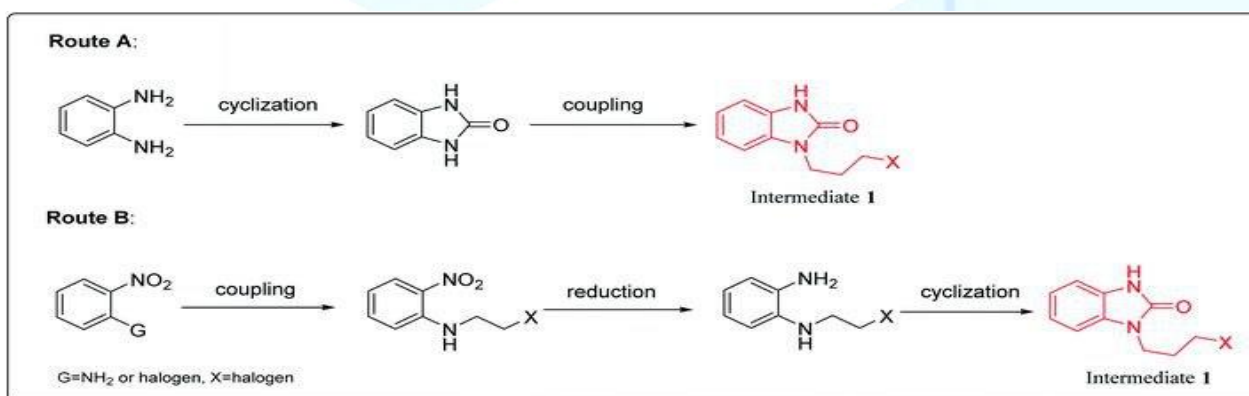
1-oraliq birikmaning ikkita asosiy sintez yo'li mavjud (1-sxema).

1.2.1. 1-sintez yo‘li (Yo‘l A):

Ushbu usulda o-fenilendiamin karbonil reagentlari bilan tsiklizatsiya qilinadi, so‘ngra 1,3-digalogenprop bilan bog‘lanib, 1-oraliq birikma hosil bo‘ladi. Biroq, bu bog‘lanish jarayonida ikki marta almashgan qo‘shimcha mahsulotlar paydo bo‘lishi mumkin, bu esa reaksiyaning selektivligini pasaytiradi.

1.2.2 2-sintez yo‘li (Yo‘l B):

Bu usulda o-galogen yoki o-amino bilan almashgan nitrobenzol 1,3-disubstitutsiyalangan propan bilan bog‘lanadi, so‘ngra qaytarilish va tsiklizatsiya jarayonlari orqali 1-oraliq birikma hosil qilinadi.



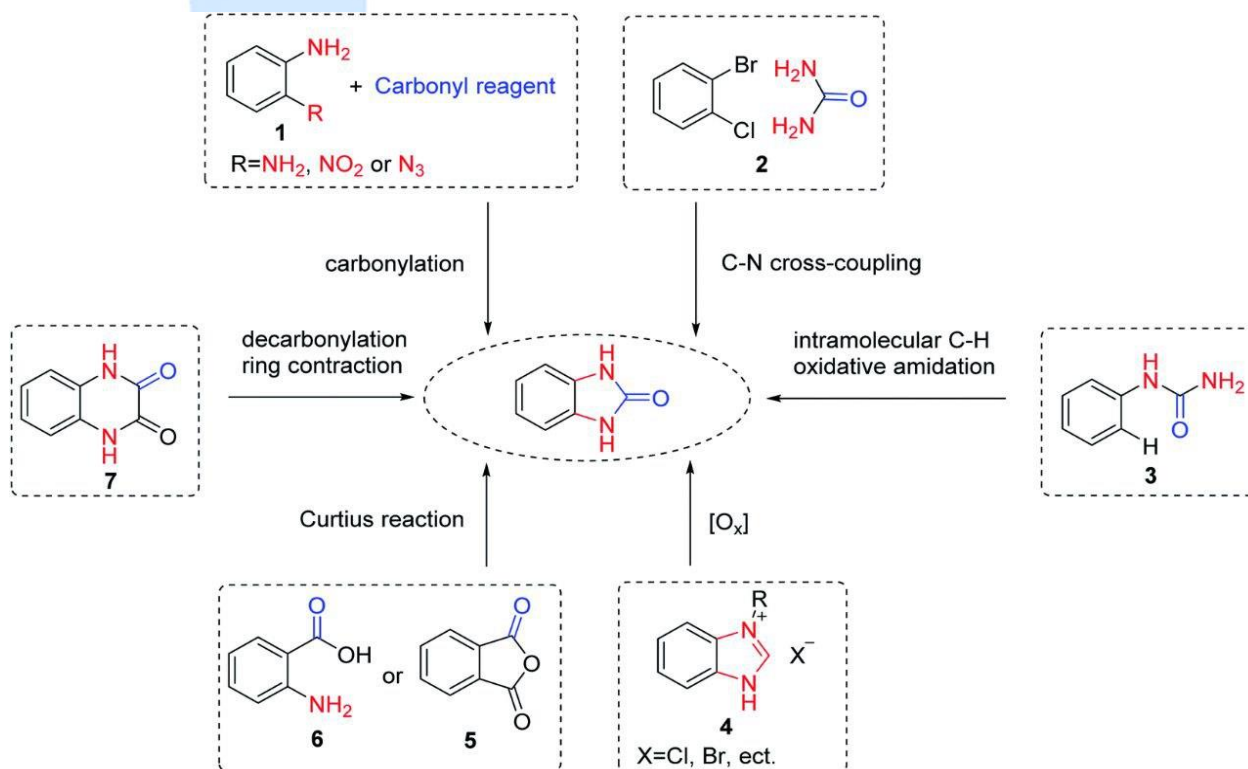
Ushbu sintez yo‘llari shuni ko‘rsatadiki, 1-oraliq birikmani kamida 2–3 bosqichda olish mumkin.

2.1 Benzimidazon sintezi

Benzimidazon asosiy oraliq mahsulot bo‘lib, uni turli usullar bilan sintez qilish mumkin (2-sxema). Eng ko‘p qo‘llaniladigan usul o-fenilendiamin va karbonil reagentlari o‘rtasidagi tsiklizatsiya reaksiyasidir.

Bundan tashqari:

Shingare va hamkorlari kinoksalindionlarni dekarbonillash orqali sintez usulini taklif qilgan. Asosiy usul – o-fenilendiamin va karbonil siklizatsiya reaksiyasidir.[2]



Natija va muhokamalar

Genetik tadqiqotlar dofamin retseptorlarining turli markaziy asab tizimi kasalliklaridagi rolini to‘liq tasdiqlay olmadi. Ammo genlarni nishonga olish usullari yordamida dopamin retseptorlarining aniq fiziologik vazifalarini o‘rganish mumkin. Dopamin retseptorlari miya va periferik tizimda muhim fiziologik jarayonlarni tartibga soladi. Ushbu retseptorlarning har biri turli signal yo‘llariga ega bo‘lib, neyropsixiatriya va yurak-qon tomir kasalliklari uchun potensial terapevtik nishon hisoblanadi. So‘nggi yillarda dofamin retseptorlarining farmakologik jihatlari, ularning genetik turlari va G-proteinga bog‘liq bo‘lmagan ta’sir mexanizmlari bo‘yicha sezilarli ilmiy yutuqlarga erishildi.

Dopamin D3 retseptorining xulq-atvorda va patologik jarayonlarda tutgan o‘rni ushbu retseptor klonlanganidan keyingi o‘n yil ichida anatomik, shikastlanish va dori ta’siri bo‘yicha o‘tkazilgan tadqiqotlar asosida aniqlangan. D3 retseptorining funksiyalari D2 retseptoridan farq qiladi va hozirda D3 retseptori antagonistlari

samarali antipsixotik vositalar bo'lishi mumkinligi haqida tobora kuchayib borayotgan dalillar mavjud.[1]

Shizofreniyaning manfiy va kognitiv simptomlarini yaxshilash D3 retseptori antagonistlari uchun eng istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi va bu konsepsiya hozirda klinik baholash bosqichidadir.

Bundan tashqari, D3 retseptorlari xulq-atvor sezuvchanligida (behavioral sensitization) ishtirok etishi mumkin va ularning antagonistlari giyohvandlikni davolashda qo'llanilishi yuzasidan faol eksperimental tadqiqotlar olib borilmoqda.[5,6]

Parkinson kasalligi bemorlarida dopamin agonistlari – levodopa va bromokriptin – qo'llanilishi ularning periferik yon ta'sirlari, ya'ni ko'ngil aynishi va qusish bilan chegaralangan. Bir nechta tadqiqotchilar, domperidonning periferik yon ta'sirlarni tanlab bostirish qobiliyatini, markaziy dopaminergik ta'sirlarni esa o'zgartirmay, samaradorligini o'rganishgan.

15 nafar levodopa qabul qilayotgan bemorlarda o'tkazilgan crossover tadqiqotda, og'iz orqali, tomir ichiga yoki mushak ichiga 10, 20 yoki 40 mg domperidon berilishi foydali antiemetik ta'sir ko'rsatdi. Parkinsonizm kasalligi nogironlik ballari levodopa bio-mavjudligi va uning boshlang'ich so'rilish tezligi ortishi bilan kamaydi. Tadqiqotlar natijasida 20 mg domperidoni kuniga uch marta qabul qilish qusishni va psixik bezovtalikni kamaytirganini aniqlandi.[7]

Domperidon guruhi bemorlari bromokriptinning katta dozalarini bardoshlay olishgan, bu esa Parkinsonizm nogironlik ballarining sezilarli darajada kamayishiga olib kelgan.

Domperidon dopamin antagonist bo'lib metoklopramid gidroklorididan farqli o'laroq, boshqa mavjud dopamin antagonistiga nisbatan u markaziy asab tizimiga osongina kira olmaydi. Domperidon qayt etishni oldini oluvchi va yuqori oshqozon-ichak traktining prokinetik agenti sifatida ham ishlaydi. U og'z orqali qabul

qilingandan keyin tezda so‘riladi va kam yon ta'sirlar qayd etilgan. Domperidon Kanadada yuqori oshqozon-ichak traktining harakat buzilishlarini simptomatik davolash va Parkinson kasalligidagi dopamin agonist preparatlarning qo‘llanilishi bilan bog‘liq oshqozon-ichak simptomlarini oldini olish uchun foydalanishga ruxsat etilgan. Hozirgi kunda ham domperidonning farmakologik xususiyatlari, ko‘rsatmalari va yon ta'sirlari ko‘rib chiqilgan.

Domperidonning qayt etishni oldini oluvchi ta'siri, qon-miya to'sig'ining qon tomonida, to'rtinchi ventrikulning tag qismida joylashgan kimyoreseptor trigger zonasida amalga oshiriladi

Domperidon (5-xloro-1-(1-(3-(2-okso-2,3-digidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)piperidin-4-il)-1,3-digidro-2H-benzo[d]imidazol-2-on), shuningdek, “Motinorm” nomi bilan ham tanilgan, kuchli periferik dofamin retseptorlari antagonisti hisoblanadi.[2,9] U me‘da va ingichka ichak silliq mushaklarining harakat faolligini tartibga solish orqali prokinetik vosita sifatida ta’sir qiladi hamda kimyoviy retseptor trigger zonasidagi dofamin retseptorlarini bloklab, qusishga qarshi ta’sir ko‘rsatadi.

Xulosa

Domperidon – bu periferik dopamin antagonisti bo‘lib, u hozirgi vaqtda qo‘llaniladigan metoklopramidga qaraganda kamroq yon ta’sirga ega ekani kuzatilmoqda. Klinik tadqiqotlar uning gastroparezni davolashda, Parkinson kasalligini davolashda ishlatiladigan preparatlar bilan qo‘shimcha terapiya sifatida va dispepsiyada samaradorligini ko‘rsatdi. Domperidonning qayt etishga qarshi (antiemetik) vosita sifatidagi aniq o‘rnini belgilash va reflyuks ezofagitini davolashdagi samaradorligini aniqlash uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):182–217.

2. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998;78(1):189–225.
3. Sharma A., Kaur G., Tiwari V. Domperidone: A novel dopamine antagonist. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(3):1000–1008.
4. Jost W.H. Gastrointestinal motility problems in Parkinson's disease: effects of domperidone. *Mov Disord.* 1997;12(6):952–957.
5. Chivers M., Kavallaris M., Adhikari S. Dopamine and its role in neurological disorders. *Trends Neurosci.* 2020;43(3):186–199.
6. Rocco A., Compare D., Angrisani D., Sanduzzi Zamparelli M., Nardone G. Domperidone: clinical uses and risks. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):63–67.
7. Sibley D.R., Monsma F.J. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13:61–69.
8. Busto U., Sproule B., Knight K. Use of domperidone in the treatment of levodopa-induced nausea and vomiting. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(3):143–146.
9. Surmeier D.J., Ding J., Day M., Wang Z., Shen W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):228–235.
10. Pandey G.N. Role of dopamine and serotonin in neuropsychiatric diseases. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(1):150–165.