

Субботина С.Н., Щербинина К.Э., Никифоров А.С., Юдин М.А.

# Методические приёмы изучения механизмов действия и интерпретации эффектов агонистов каппа-опиоидных рецепторов (обзор литературы)

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Поиск новых высокоэффективных обезболивающих средств, лишённых побочных эффектов агонистов  $\mu$ -опиоидных рецепторов (лекарственная зависимость, угнетение дыхания, расстройства желудочно-кишечного тракта), — одно из приоритетных направлений развития современной медицины. Большой интерес в этом плане представляют селективные агонисты  $\kappa$ -опиоидных рецепторов, обладающие наравне с агонистами  $\mu$ -опиоидных рецепторов выраженным обезболивающим эффектом. Однако их широкому внедрению в медицинскую практику препятствует высокий риск развития аффективных расстройств. Кроме того, отсутствие единого методического подхода к оценке побочных эффектов агонистов  $\kappa$ -опиоидных рецепторов на этапе доклинического изучения влечёт за собой разрозненность данных и затрудняет формирование надёжной системы прогнозирования их терапевтического потенциала и профиля безопасности.

Материалом для анализа послужили источники литературы, представленные в библиографических базах PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, РИНЦ и eLIBRARY.RU.

В статье обсуждаются результаты отечественных и зарубежных исследований, посвящённых методам оценки и интерпретации эффектов соединений с  $\kappa$ -опиоидной активностью. Показана необходимость применения комплексного подхода, который включает методы молекулярного и клеточного моделирования, исследования на изолированных тканях, доклинические и строго регламентированные клинические испытания. Разработана блок-схема, отражающая структуру экспериментального изучения механизма действия и фармакологических эффектов агонистов  $\kappa$ -опиоидных рецепторов.

Систематизация стратегий изучения позволит повысить точность оценки терапевтической активности, переносимости и безопасности соединений данного класса, что, безусловно, будет способствовать повышению прогностической значимости получаемых данных, а также снизит трудоёмкость и продолжительность исследований.

**Ключевые слова:** обзор; агонисты каппа-опиоидных рецепторов; методы исследования; *in vitro*; *ex vivo*; *in vivo*; эффективность; безопасность; видовая специфика

**Для цитирования:** Субботина С.Н., Щербинина К.Э., Никифоров А.С., Юдин М.А. Методические приёмы изучения механизмов действия и интерпретации эффектов агонистов каппа-опиоидных рецепторов (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2026; 34(3): 185–198. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-3-185-198> <https://elibrary.ru/hthaea>

**Для корреспонденции:** Субботина Светлана Николаевна, e-mail: ssubbotina@inbox.ru

**Участие авторов:** Субботина С.Н. — концепция и дизайн статьи, сбор материала и обработка данных, написание и редактирование текста; Щербинина К.Э. — сбор материала и обработка данных, написание и оформление текста статьи; Никифоров А.С. — редактирование, критический пересмотр рукописи; Юдин М.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все соавторы — ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 25 ноября 2025/Поступила после исправления: 25 февраля 2026/ Принята в печать: 01 июня 2026 / Опубликована: 30 июня 2026

Svetlana N. Subbotina, Kseniya E. Shcherbinina, Alexander S. Nikiforov, Mikhail A. Yudin

# Methodological approaches for studying the mechanisms of action and interpreting the effects of kappa-opioid receptor agonists (literature review)

State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, 195043, Russian Federation

## ABSTRACT

*The search for new highly analgesic agents devoid of the side effects characteristic of the  $\mu$ -opioid receptors agonists (drug dependence, respiratory depression, gastrointestinal disorders) is one of the priorities in the development of modern medicine. In this regard, selective  $k$ -opioid receptor agonists are of considerable interest, as they exhibit a pronounced analgesic effect comparable to that of  $\mu$ -opioid receptor agonists. However, their widespread introduction into medical practice is limited by a high risk of affective disorders. In addition, the lack of a unified methodological approach to the assessing of side effects of  $k$ -opioid receptor agonists at the preclinical study stage leads to fragmented data and makes it difficult to form a reliable system for predicting their therapeutic potential and safety profile.*

*The material for the analysis was the literature sources presented in the bibliographic databases PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, RSCI and eLIBRARY.RU.*

*The article discusses the results of domestic and foreign studies on methods for evaluating and interpreting the effects of compounds with  $k$ -opioid activity. The necessity of applying a comprehensive approach is demonstrated, including molecular and cellular modeling methods, studies on isolated tissues, preclinical investigations, and strictly regulated clinical trials. A flowchart reflecting the structure of the experimental study of the mechanism of action and pharmacological effects of  $k$ -opioid receptor agonists has been developed.*

*The systematization of study strategies will improve the accuracy of assessing the therapeutic activity, tolerability and safety of compounds of this class, which will help to increase the prognostic significance of the data obtained, as well as reduce the complexity and duration of research.*

**Keywords:** review; kappa-opioid receptor agonists; *in vitro*; *ex vivo*; *in vivo*; research methods; efficacy; safety; species specificity

**For citation:** Subbotina S.N., Shcherbinina K.E., Nikiforov A.S., Yudin M.A. Methodological approaches for studying the mechanisms of action and interpreting the effects of kappa-opioid receptor agonists (literature review). *Toksikologicheskiiy vestnik / Toxicological Review*, 2026; 34(3): 185–198. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-3-185-198> <https://elibrary.ru/hthaea> (in Russian)

**For correspondence:** Svetlana N. Subbotina, e-mail: [ssubbotina@inbox.ru](mailto:ssubbotina@inbox.ru)

**Author contribution:** Subbotina S.N. – the concept and design of the study, collection of material and data processing, text writing and editing; Shcherbinina K.E. – collection of material and data processing, text writing and editing; Nikiforov A.S. – editing, critical revision of the manuscript; Yudin M.A. – editing, approval of the final version of the article. *All co-authors* – responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: November 25, 2025 / Revised: February 25, 2026 / Accepted: June 1, 2026 / Published: June 30, 2026

До настоящего времени боль занимает первое место среди причин снижения качества жизни и потери трудоспособности [1]. Наиболее эффективными средствами предотвращения и купирования болевого синдрома остаются лекарственные препараты из числа агонистов  $\mu$ - и  $\delta$ - опиоидных рецепторов, не лишённые побочных эффектов, в том числе вызывающие лекарственную зависимость. В связи с этим поиск эффективных и безопасных анальгетиков остаётся актуальной задачей.

Одним из перспективных направлений такого поиска представляется разработка селективных агонистов  $k$ -опиоидных рецепторов (КОР) [2], обладающих наравне с агонистами  $\mu$ -опиоидных рецепторов выраженным обезболивающим эффектом. Нежелательные явления (седация, дис-

фория, депрессии, аффективные расстройства) в 1990-е годы препятствовали широкому внедрению этих лекарственных препаратов в медицинскую практику [3]. Но в условиях значительного расширения и совершенствования биометрических моделей оценки лекарственной эффективности в настоящее время возникла необходимость дополнить представления о спектре целевой и нецелевой фармакологической активности агонистов КОР.

Современная стратегия поиска новых лекарственных средств на основе агонистов КОР фокусируется на трёх направлениях. Первое направление – разработка лигандов с преимущественно периферическим действием, обладающих низкой способностью к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет мини-

мизировать центральные побочные эффекты при сохранении терапевтического действия на периферии. Второе направление — разработка функционально селективных агонистов, избирательно воздействующих на внутриклеточные сигнальные пути, опосредованные ответственными за анальгезию G-белками, при снижении воздействия на  $\beta$ -аррестин-связанные процессы, ассоциированные с побочными эффектами. Третье направление — конструирование соединений со смешанным профилем активности, например, агонизм КОР / частичный агонизм или антагонизм к  $\mu$ -опиоидным рецепторам (МОР), направленный на достижение синергизма анальгетических эффектов при одновременной блокаде МОР-опосредованных механизмов развития лекарственной зависимости и угнетения функции внешнего дыхания. Подобная стратегия определяет смещение фокуса доклинических и клинических исследований с мониторинга выраженности дисфории на подтверждение её отсутствия [4].

Анализ данных литературы показал значительное разнообразие методов оценки механизма действия и эффектов новых соединений с к-опиоидной активностью на молекулярно-клеточном и тканевом уровнях, а также на доклиническом и клиническом этапах исследования. При этом первичный скрининг *in vitro* и доклиническое тестирование *in vivo*, безусловно, являются основополагающими при разработке новых селективных агонистов КОР, однако для их интегральной оценки эффективности и безопасности необходимо обоснование минимально достаточного объёма исследований. Так, значительная методологическая вариабельность влечёт за собой разрозненность данных и затрудняет формирование единой системы прогнозирования терапевтического потенциала и профиля безопасности агонистов КОР.

Решение этой важной задачи должно быть комплексным и включать методы оценки терапевтической и дисфорической активности, в связи с чем целью настоящего исследования стала систематизация стратегий изучения механизма действия и нейротропных эффектов соединений, обладающих к-опиоидной активностью, для системной оценки их эффективности и безопасности.

Поиск литературы осуществляли с использованием баз данных Pubmed, Scopus, Web of Science, MedLine, РИНЦ и eLIBRARY. Проанализировано 62 публикации за период с 1999 по 2025 г., из которых 33 вышли с 2010 по 2019 г., 24 — с 2020 по 2025 г. В ходе анализа литературы установлено, что изучение механизмов действия

и фармакологических эффектов соединений, обладающих к-агонистической активностью, включает в себя методы молекулярного и клеточного моделирования *in vitro*, исследование на изолированных тканях *ex vivo*, доклинические испытания на лабораторных животных *in vivo* и строго регламентированные клинические исследования. Разработка новых лекарственных препаратов на основе агонистов КОР предусматривает следующие методические подходы (рис. 1, 2).

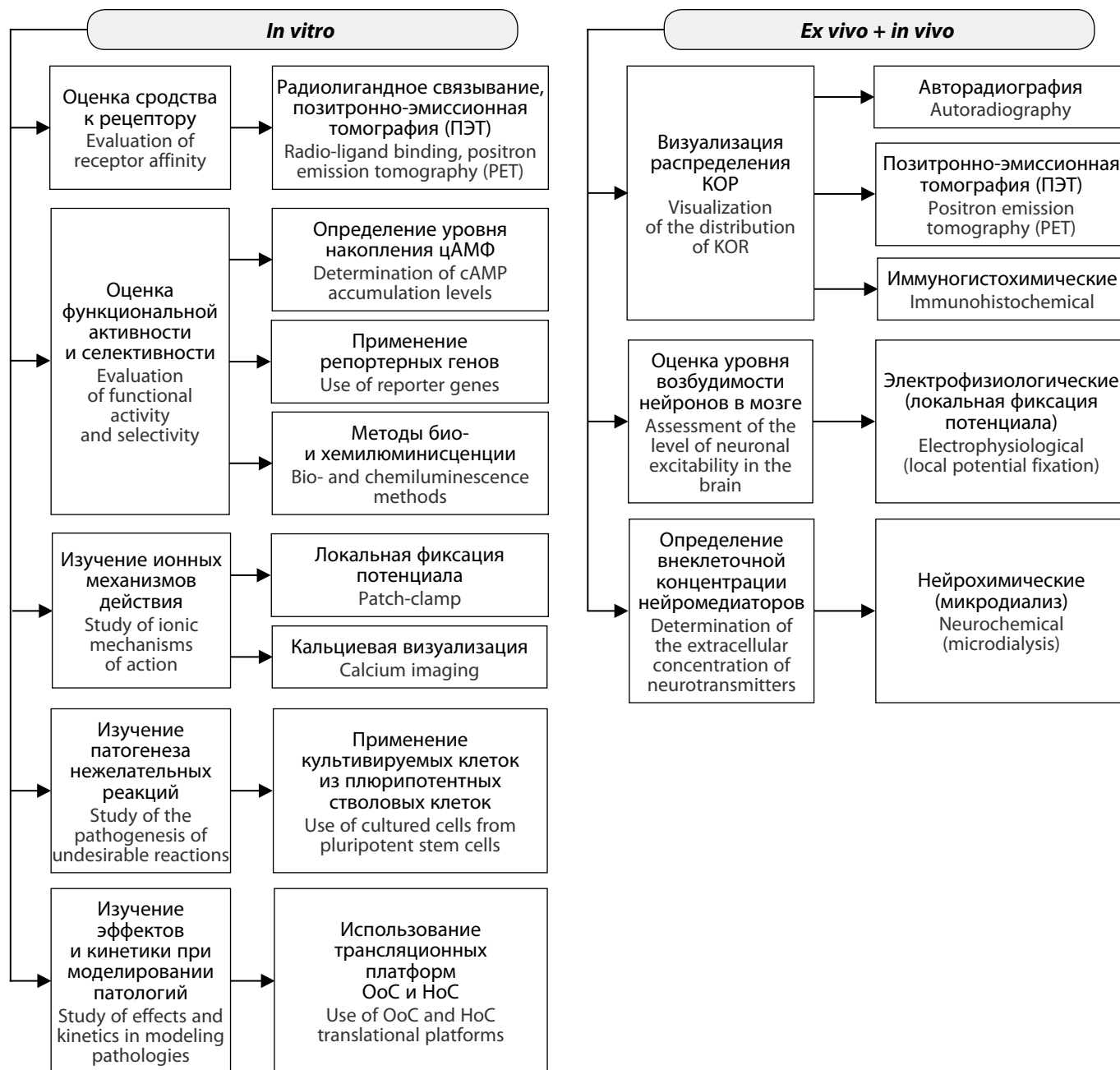
## Исследования *in vitro*

Методы *in vitro* служат важным инструментом селекции новых фармакологически активных соединений с к-опиоидной активностью. Они позволяют целенаправленно отбирать молекулы с желаемым фармакологическим профилем (высокая селективность, нужный тип функциональной активности) до перехода к дорогостоящим и сложным исследованиям *in vivo*.

Механизм действия агонистов КОР на молекулярно-клеточном уровне изучается сегодня на уровнях прямого взаимодействия лиганда с рецептором, функциональной активности, ионных механизмов, первичных внутриклеточных сигнальных каскадов, что предполагает использование различных инструментов, в том числе специфичных методов визуализации, электрофизиологического контроля и др.

Оценка аффинности и селективности к рецептору основана на способности связывания радиоактивно меченного селективного лиганда (например, [ $^3\text{H}$ ]U-69593) с рецепторами КОР в присутствии различных концентраций исследуемого соединения (радиолигандное конкурентное связывание). Анализ кривой «доза — ответ» позволяет рассчитать значение  $\text{IC}_{50}$  (полумаксимальная ингибирующая концентрация) и константу диссоциации ( $K_i$ ), характеризующие аффинность вещества к рецептору.

Оценка функциональной активности агониста КОР на клеточных линиях осуществляется, как правило, по анализу накопления циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) (активация КОР приводит к ингибированию аденилатциклазы через  $G_{\alpha_i/o}$ -белки) (*cAMP accumulation assay*) либо с помощью репортерного анализа (*Reporter Gene Assay*), который позволяет количественно оценить уровень экспрессии репортерного гена в ответ на связывание лиганда с рецептором. Снижение уровня цАМФ приводит к активации транскрипционного фактора CREB, инициирующего синтез репортерного белка (например, люцифе-



**Рис 1.** Методические подходы к изучению эффектов агонистов КОР *in vitro* и *ex vivo* в сочетании с *in vivo*.

**Fig. 1.** Methodological approaches to studying the effects of  $\kappa$ -opioid receptor agonists *in vitro* and *ex vivo* in combination with *in vivo*.

разы), уровень которого легко детектируется и пропорционален уровню активности рецептора (то есть селективности агониста к КОР).

Детализация функциональной селективности того или иного агониста КОР предусматривает установление степени активации G-белка либо  $\beta$ -аррестин-специфических сигнальных каскадов. Доказано, что сигнальный путь через G-белки опосредует терапевтические эффекты, а рекрутирование  $\beta$ -аррестина определяет побочное действие (дисфория, седация) [5], поэто-

му современная стратегия разработки агонистов КОР сместилась от поиска высокоаффинных лигандов к созданию соединений с направленной функциональной селективностью (так называемый *biased agonism*) [6–8], а ключевым методическим подходом остаётся сравнительный анализ их активирующего потенциала через G-белковую сигнализацию или рекрутирование  $\beta$ -аррестина. Чаще всего этот сравнительный анализ выполняют по уровню люминесценции на культурах клеток, полученных методом геной инженерии.

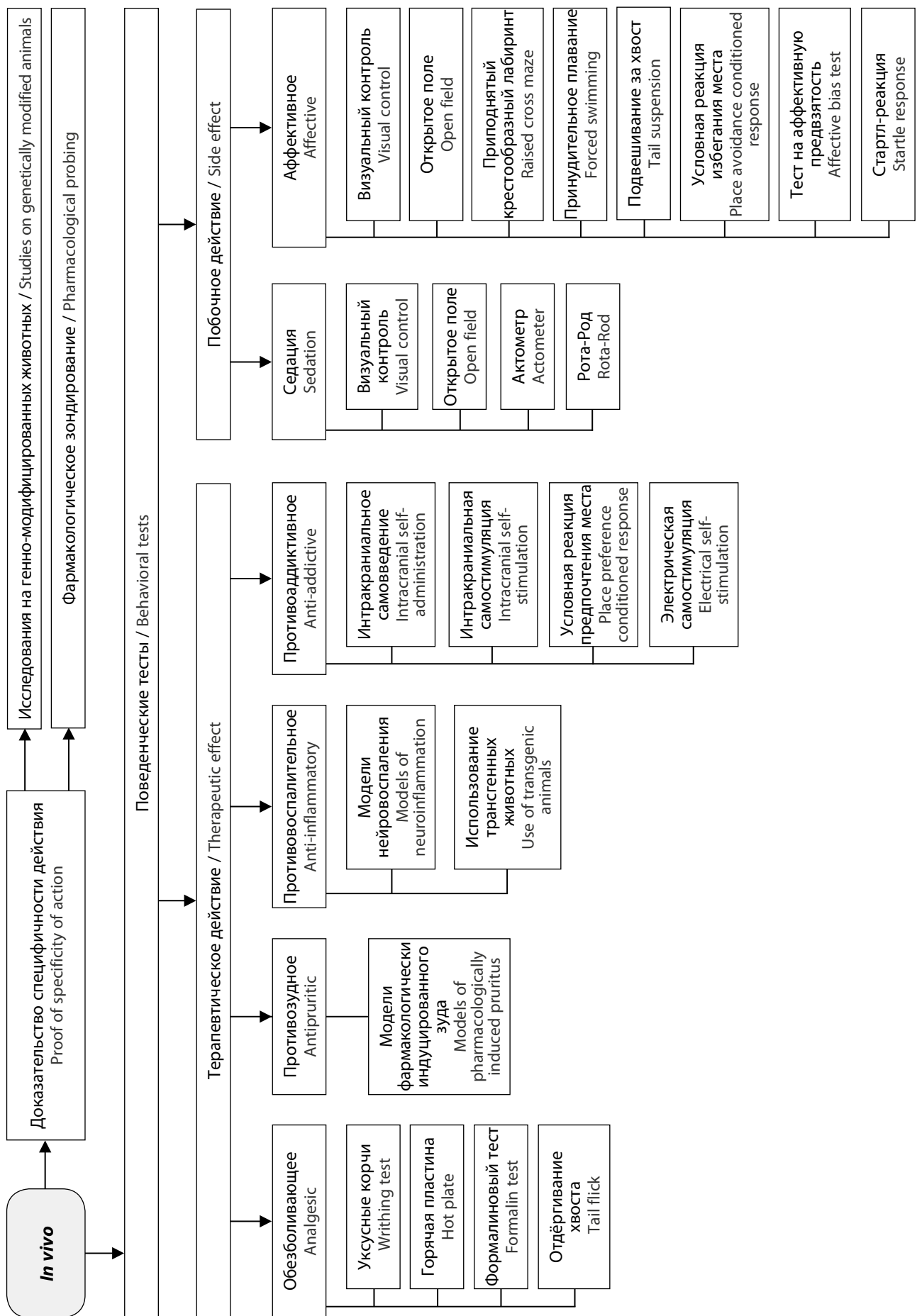


Рис. 2. Методы экспериментального изучения эффектов агонистов КОР *in vivo*.  
Fig. 2. Experimental methods for studying the effects of k-opioid receptor agonists *in vivo*.

Для анализа функциональной активности G-белка может быть использован биосенсор *GloSensor (Promega)*, работа которого основана на принципе изменения люминесценции модифицированной люциферазы светлячка в зависимости от концентрации цАМФ. Активацию аррестинового пути оценивают с помощью биосенсора *Tango*. Биосенсор *Tango* получают путём модификации клеток НЕК293, стабильно экспрессирующих цАМФ-зависимую люциферазу светлячка (*firefly luciferase*). Эти клетки дополнительно модифицируются путём трансфекции плазмидами, кодирующими слитые белки КОР и биосенсор в соотношении 1 : 1. Один из слитых белков состоит из КОР, к С-концу которого с помощью линкера, представляющего собой сайт расщепляемый протеазой вируса табачной мозаики (Тобассо Etch virus, TEV), присоединён фактор транскрипции, необходимый для активации репортерного гена, которым в данном биосенсоре является ген люциферазы. Второй слитый белок представляет собой комбинацию из протеазы TEV и  $\beta$ -аррестина. Активация КОР приводит к рекрутированию  $\beta$ -аррестина-2, слитого с протеазой TEV, которая гидролизует линкер и высвобождает фактор транскрипции, делая его доступным для индукции экспрессии люциферазы. Полученные данные применяют для построения кривых зависимости «концентрация агониста — интенсивность люминесценции» с определением коэффициента трансдукции, отражающего сродство лиганда к определённому сигнальному пути ( $\log(\tau/KA)$ ) и расчёта средних эффективных концентраций исследуемого соединения по способности активировать G-белок и  $\beta$ -аррестин-зависимые пути [9]. Отношение этих величин рассматривают в качестве интегрального показателя безопасности. Несмотря на высокую информативность такого метода, он имеет ограничения, связанные с повышенными требованиями к лаборатории и дорогостоящим оборудованием.

Альтернативным методом служит оценка ионных механизмов действия агонистов КОР на клеточных культурах с регистрацией электрофизиологических показателей. Например, технику локальной фиксации потенциала (*patch-clamp*) применяют для регистрации уровня токов ионов кальция (через N-тип  $Ca^{2+}$ -каналов) и калия (через GIRK-каналы). Подавление кальциевой и усиление калиевой проводимости лежат в основе торможения нейрональной возбудимости и являются ведущими ионными механизмами агонистов КОР.

Несмотря на постоянное совершенствование методов подтверждения механизмов действия вновь синтезированных соединений с к-опиоидной активностью, многие научные работы, посвящённые межвидовым различиям нейронных систем и их реакций на опиаты, носят противоречивый характер. Поэтому разработка инновационных экспериментальных моделей, в том числе культивирование человеческих и животных ноцицепторов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC), сохраняет актуальность. Röderer P. и соавт. отмечают, что такая технология позволяет оценить влияние агонистов на внутриклеточные сигнальные пути в нейронах и установить клеточные и молекулярные основы их нежелательных эффектов. Авторы подчёркивают, что человеческие и животные ноцицепторы, полученные из iPSC, представляют собою уникальную модель для исследования молекулярных и клеточных механизмов в сенсорных нейронах, которые труднодоступны для классического изучения. Данная система *in vitro* более точно воспроизводит естественные внутриклеточные процессы, в том числе сигнальные пути и регуляторные механизмы, но требовательна к условиям эксперимента и нюансам используемой технологии [2].

В качестве инновационных методов особого внимания заслуживают технологии с использованием трансляционных платформ: «орган-на-чипе» (*organ-on-a-chip*, OoC) и «человек-на-чипе» (*human-on-a-chip*, HoC). Эти технологии сочетают в себе тканевую инженерию и микрофлюидику и воссоздают среду, имитирующую физиологическую систему исследуемых тканей и систем органов, и могут быть использованы для изучения кинетики (ADME-профиля) и фармакодинамики лекарственных средств при моделировании патологических состояний [10]. Авторы работы указывают на актуальность использования такого подхода ввиду его высокого трансляционного потенциала. Так, подчёркнуто, что в ходе клинических испытаний 9 из 10 новых лекарственных соединений вызывают непредсказуемые побочные эффекты, которые в большинстве случаев учесть заранее невозможно из-за межвидовых различий. Применение же технологий OoC и HoC для изучения эффектов и кинетики агонистов КОР в настоящее время ограничено, а для их масштабного использования требуется преодоление ряда технических и методических проблем, в числе которых стандартизация протоколов, оптимизация условий культивирования и валидация полученных результатов.

## Исследования *ex vivo* в сочетании с *in vivo*

Нейрофармакологические подходы *ex vivo* в сочетании с *in vivo* направлены на изучение влияния агонистов КОР на функции нервной системы и регуляцию поведенческих механизмов.

Гистохимические методы (авторадиография и иммуногистохимия) позволяют визуализировать и точно картировать распределение КОР в срезах головного и спинного мозга, периферических нейронах с использованием меченых лигандов или специфических антител. Применение такого специфичного метода визуализации, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием высокоселективных радиолигандов, позволяет получать исчерпывающие данные о распределении КОР у разных видов животных, что способствует существенному увеличению точности прогноза при трансляции экспериментальных данных на человека. Так, с использованием высокоселективного агониста [11C]GR103545 были установлены значительные различия в локализации и плотности распределения КОР у человека и приматов. У людей наибольшее скопление радиолиганда наблюдалось в миндалевидном теле [11], а у нечеловекообразных приматов – в поясной коре и стриатуме [12], также было отмечено, что метаболизм исследуемого агониста у человека протекает значительно медленнее, чем у животных. Методом ПЭТ-визуализации могут быть построены дозозависимые кривые достижения оптимального терапевтического действия, выполнена оценка влияния полиморфизмов гена OPRK1 на связывание лигандов, изучены фармакокинетика и биодоступность соединений у животных и человека, функциональная селективность агонистов (активация G-белкового пути или  $\beta$ -аррестина), а также определена корреляция между параметрами связывания лигандов с рецепторами и паттернами поведенческих реакций.

Особого внимания заслуживает подход, основанный на машинном обучении, демонстрирующий высокую эффективность в кластерной стратификации данных, получаемых методом ПЭТ [13, 14]. С помощью такого подхода осуществляется кластеризация (ранжирование) k-средних, что в конечном итоге обеспечивает повышение точности прогнозирования индивидуальных реакций в ответ на применение опиоидных препаратов.

При использовании электрофизиологических методов достигается возможность регистрации активности отдельных нейронов (нейронных ансамблей) в мозге анестезированного или бодрствующего животного. Так, их использование позволяет оценить уровень возбудимости нейронов в отдельных областях мозга в ответ на активацию рецепторов КОР. Показано, что имплантация корковых и глубоких электродов в мозг крыс позволяет регистрировать LFP-активность нейронов, что даёт представление о механизмах передачи потока информации по нейронным сетям и их взаимодействию [15].

Примером высокой информативности электрофизиологических методов для уточнения КОР-сигналинга служит работа [16], в которой с помощью локальной фиксации потенциала (*patch-clamp*) зарегистрирована динамика возбудимости и синаптической передачи ГАМК-эргических нейронов 5-го слоя островковой доли головного мозга и нейронов чёрной субстанции после введения динорфина А. Установлено, что активация КОР приводит к ингибированию ГАМК-эргической нейротрансдачи и повышению уровня глутамата в этих структурах. Вследствие воздействия на дофаминергическую систему обеспечивается возможность регуляции мотивации и эмоционального подкрепления (система награды / отвращения), включая механизмы аддикции [16].

Использование нейрхимических методов (микродиализ) позволяет определять концентрацию нейромедиаторов (дофамина, глутамата, ацетилхолина) во внеклеточной жидкости, отобранной из специфических областей мозга (например, прилежащее ядро, стриатум) живого животного, в различные сроки после введения агониста КОР. С помощью этих методов можно объяснить нейрхимическую основу поведенческих эффектов. Так, доказано, что активация k-опиоидной системы снижает мезокортиколимбическую дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию и таким образом опосредует развитие отрицательных эмоций [17].

Все вышеперечисленные методы предоставляют значительный объём данных, но остаются недостаточными для установления терапевтических и нежелательных эффектов соединений с k-опиоидной активностью, что делает необходимым проведение углублённого исследования *in vivo*. На рис. 2 представлена блок-схема, отражающая оптимальный набор методов изучения эффектов агонистов КОР в опытах на животных моделях.

## Исследования *in vivo*

Для доказательства специфичности к-опосредованного эффекта новых соединений широко применяются методы, предусматривающие использование трансгенных линий животных с нокаутом или активацией целевого гена (например, *ARRB2*, *OPRK1*<sup>-/-</sup> и др.) [18]. В обзоре К.Ю. Калитина и соавт. представлены различные модели нейровоспаления, основанные на использовании трансгенных мышей с эксцизионной активацией гена *IL-1 $\beta$* , нокаутом гена *TGF- $\beta$* , экспрессией антител к фактору роста нервов (NGF) и др. для установления противовоспалительного, иммуносупрессивного и нейропротективного эффекта агонистов КОР (налфурафин, U50,488) [19].

Изучение нейротоксического профиля новых агонистов КОР методом фармакологического зондирования позволяет установить связь активации к-опиоидной системы с другими нейромедиаторными системами. Известно, что активация КОР приводит к дисбалансу в функционировании дофамин-, серотонин-, глутамат- и ГАМК-эргической нейромедиации, что является центральным патогенетическим звеном в формировании широкого спектра психогенных эффектов. Например, снижение концентрации внеклеточного дофамина характерно для дисфорических состояний [20], модуляция моноаминергических путей является основной причиной аффективных расстройств [21], ингибирование глутаматергических механизмов приводит к развитию диссоциации и седации [22]. Метод фармакологического зондирования заключается в оценке выраженности у животных поведенческих, нейрохимических или физиологических реакций, индуцированных введением селективных к различным нейромедиаторным системам лигандов, в присутствии агониста КОР [23].

Доклиническое изучение терапевтических свойств новых агонистов КОР (например, обезболивающее, противозудное, антиаддиктивное действие) предусматривает проведение исследований на мелких лабораторных животных, в том числе генно-модифицированных линий, с применением специфичных методов оценки целевой активности. Так, изучение обезболивающего действия проводят на моделях острой (тесты «отдёргивание хвоста», «горячая пластина»), хронической, нейропатической (хроническое сужение нерва, спинальная лигатура, тест с формалином) и висцеральной боли (инъекция уксусной кислоты) [24–27]. Данные модели обеспечивают валидные результаты и являются золотым стандар-

том оценки анальгетической активности новых средств. Критерием эффективности служит отсутствие реакции на болевой стимул [26]. Оценку противозудной активности осуществляют на моделях индуцированного зуда, например, с использованием хлорохина.

Изучение безопасности новых агонистов КОР предусматривает использование следующей батареи тестов: первичное наблюдение, открытое поле, ротарод, тесты на анальгетическую активность, регистрация тремора, судорог, реакции Штраубе, сохранности слухового, роговичного, сгибательного рефлексов, температуры тела, саливации, пилоэрекции, птоза, экзофтальма, цианоза кожных покровов [28].

В настоящее время разработан и запатентован (патент RU 2801892) новый способ экспресс-оценки безопасности агонистов КОР, включающий мониторинг шести специфических симптомов, характерных для активации КОР (гиполокомоция, распластывание, пачение, вокализация, гипотермия и полиурия), и двух — для активации  $\mu$ -опиоидной нейромедиации (кататоническая ригидность хвоста, кататонический ступор). Проявление шести к-опосредованных эффектов в сочетании с анальгезией и одновременным отсутствием  $\mu$ -опосредованных симптомов позволяет выполнить тестирование препарата на специфичность и безопасность в сжатые сроки [29].

Методология экспериментального изучения влияния агонистов КОР на эмоциональные формы поведения включает исследование реакций животного на электрическую стимуляцию мозга (интракраниальная самостимуляция, *ICSS*, реакция электрической самостимуляции, *PCC*), реакций на интракраниальное самовведение, *ICSA*, изучение условной реакции предпочтения или избегания места, изучение динамики обмена эндогенных лигандов, участвующих в механизмах «награды». С помощью этих методов можно изучить не только нейрональные механизмы, но и оценить аддиктивный или антиаддиктивный потенциал соединений.

Высокой прогностической ценностью обладают методы *ICSS* [30] и *PCC* [31, 17] с применением камеры Скиннера (*Skinner Box*). Оба метода основаны на отслеживании оперантного поведения животного при электрической стимуляции различных зон мозга, сопряжённых с системой вознаграждения. Суть метода состоит в обучении животного нажимать на рычаг, вследствие чего создаётся положительное подкрепление, вызванное прямой стимуляцией центров мозга (например, медиального пучка переднего мозга или

латерального гипоталамуса) через вживлённый электрод, и дальнейшей оценке влияния соединений на систему вознаграждения по таким ключевым параметрам, как порог самостимуляции (по амплитуде или частоте импульсов), частота и скорость нажатия на рычаг. При этом метод *ICSS* предусматривает оценку скорости реакции при разных частотах стимуляции, а *PCC* – определение минимальной силы тока (пороговую интенсивность), которая необходима для поддержания выработанной условной реакции, на основе измерения возбудимости нейронной цепи [30].

Известно, что вещества с высоким аддиктивным потенциалом значительно повышают поведенческую активность, что отражается в увеличении частоты и скорости нажатия на рычаг, а при длительном воздействии обуславливают повышение порога самостимуляции. Аверсивное действие соединений выражается в подавлении поведения, направленного на получение вознаграждения, даже при выраженной мотивации, и отказе от самостимуляции. Активация к-опиоидной нейромедиаторной системы лежит в основе долгосрочного снижения чувствительности системы вознаграждения [31].

В работе Banks M.L. приведены результаты изучения антиаддиктивного действия широкого ряда агонистов КОР (U69,593, налфурафин, сальвинорин А, U50,488, энадолин, бремасозин и пр.) методом *ICSA*. Было установлено, что агонисты КОР снижают уровень потребления наркотических веществ, вызывая эффект негативного подкрепления. В условиях их хронического введения наряду со снижением потребления наркотиков наблюдалось и снижение пищевого подкрепления, что свидетельствовало об отсутствии терапевтической избирательности и риске возникновения дополнительного побочного эффекта в виде нарушения пищевого поведения [17].

Хорошо зарекомендовавшей себя моделью для изучения аддиктивных свойств новых соединений является метод оценки условной реакции предпочтения места (*УРПМ*) [32]. Он основан на выработке у грызунов условного предпочтения нахождения в отсеке камеры, ассоциированном с положительным подкреплением (например, введением наркотгена). Увеличение времени в исходно не предпочитаемом отсеке камеры трактуется как условное предпочтение места. Дополнительным критерием предпочтения служит общее увеличение числа переходов из отсека в отсек [33].

Оценку побочного действия агонистов КОР проводят с применением методов, позволяющих определить уровень локомоции животных. До-

казано, что активация КОР у грызунов связана с двигательными нарушениями [3], что обосновывает использование опиоид-индуцированной седации у грызунов в качестве маркера биологического ответа на введение агониста и одновременно позволяет определить диапазон пороговых значений по локомоторным расстройствам. Такие эффекты, как гиподинамия и седация, оценивают в тестах «прямое наблюдение» (визуальный контроль), «открытое поле» и «актометр». Состояние моторно-координационной функции у крыс и мышей изучают в тесте «ротарод». Суть метода заключается в помещении животного на вращающийся стержень, время удержания на котором отражает уровень седации по степени мышечного расслабления и по нарушению координации движений [26].

Для комплексной оценки депрессивных состояний в доклинических исследованиях анализируют проявления тревожно-подобного поведения в тестах «открытое поле» [34] и «приподнятый крестообразный лабиринт» [35]. Как признаки тревожного или дисфорического состояния в первом тесте оценивают снижение исследовательской активности и избегание центральной зоны арены, а во втором – увеличение времени, проведённого в закрытых рукавах лабиринта.

Наличие или отсутствие депрессивного действия агонистов КОР можно оценить в тестах «принудительное плавание» [36] и «подвешивание за хвост» [35] по периоду неподвижности животных в результате отсутствия мотивации к самосохранению, что интерпретируется как проявление поведенческого отчаяния. Так, в работе [35] агонист U50,488 у животных вызывал депрессивно-подобное поведение, проявляющееся ростом неподвижности при подвешивании за хвост. В обзоре Dalefield M.L. и соавт. отмечено, что сальвинорин А и U50,488 также характеризовались депрессивным действием в отличие от менее селективного агониста КОР коллиболида, выделенного из гриба *Collybia maculate* S. и триазола [37].

Модификацией теста УРПМ является тест «условного избегания (отвращения) места» (УРИМ), основанный на избегании животными отсека камеры, ассоциированного с негативным воздействием (например, введением агониста КОР). В работе Wei Y.Y. и соавт. на примере высоко-селективных агонистов КОР SLL-039 и SLL-120 доказано, что эта модификация теста является наиболее подходящей моделью для определения дисфорического действия соединений с к-опиоидной активностью [26].

Для измерения когнитивных искажений используется тест на аффективную предвзятость (*ABT-test*). Суть метода заключается в определении того, как эмоциональное состояние животного, индуцированное исследуемым соединением, влияет на формирование когнитивного следа (поиск вознаграждения в различных субстратах) во время обучения и на последующий выбор субстрата с положительным подкреплением в тестовой сессии. Любое смещение выбора трактуется как когнитивное искажение, вызванное аффективным действием исследуемых веществ [38].

Оценка акустической реакции вздрагивания (стартл-реакции) и реакции престаимпульного торможения у грызунов позволяет выявить изменение восприятия и обработки сенсорной информации [39, 40]. Акустическая реакция вздрагивания представляет собой рефлекторный нейромышечный комплекс в ответ на внезапный звуковой стимул. Эта рефлекторная реакция даёт представление о состоянии процесса сенсорной обработки и функции внимания, которые часто нарушаются вследствие психотических реакций, таких как делирий, галлюцинации, ангедония, психоз. Престаимпульное торможение служит мерой измерения сенсорной фильтрации, показывающей, насколько подавляется стартл-реакция при предшествующем звуковом сигнале (престаимпулье), не вызывающем вздрагивания [41–43]. Так, в исследовании Vortolato M. и соавт. продемонстрировано, что введение агониста КОР U50,488 сопровождается дозозависимым угнетением престаимпульного торможения, но при этом не влияет на амплитуду акустической реакции вздрагивания крыс. Эти данные подтверждают роль к-опиоидной нейромедиации в эмоциональной и когнитивной регуляции [44].

Видовая специфика поведенческих реакций, выражающаяся в дивергенции эффектов (побочное действие агонистов КОР у грызунов характеризуется преимущественно седацией, тогда как у человека преобладают аффективные расстройства, в том числе дисфория и психоделические состояния), делает необходимым изучение новых агонистов КОР на крупных лабораторных животных, в том числе приматах. У последних КОР-опосредованные эффекты наиболее схожи с человеком и чаще всего реализуются через лимбическую систему, дисфункция которой сопряжена с дисфорией и стрессом [45, 46].

Традиционно основным способом оценки психомоторных нарушений на крупных животных является метод прямого наблюдения и разработанные в отдельных исследовательских лабораториях

тесты на сохранность условных рефлексов. При этом следует отметить весьма ограниченное количество публикаций, посвящённых оценке эффектов агонистов КОР на кроликах и минипигах, что, вероятнее всего, связано с трудностью разработки валидированных методов изучения у них поведения и психомоторных нарушений [47].

Число публикаций, отражающих изучение терапевтических и побочных эффектов агонистов КОР на обезьянах, значительно больше. Исследования на приматах преимущественно посвящены анальгетической, противозудной и антиаддиктивной активности агонистов КОР, однако встречаются исследования плеiotропных эффектов [48], таких как эффекты дискриминантного стимула [49], седация [50], нейроэндокринные эффекты [51], диурез [52], кардиопротекция и противовоспалительное действие [53].

Поскольку снижение уровня поведенческой активности при активации КОР является важнейшим маркером психоэмоционального состояния животного, измерение опиоид-индуцированной седации на крупных животных представляется весьма важной задачей, которая решается путём наблюдения за ними в условиях свободного перемещения. Регистрируют изменение естественной позы, тонус мышц, признаки аномальной походки, сенсомоторные реакции на внешние стимулы (звуковые, световые, пищевые, болевые), сохранность сформированных навыков. Так, в работе [54] метод ежедневного мониторинга состояния признается ключевым для выявления эмоциональных и вегетативных реакций при изучении эффектов опиоидов.

Изучение влияния агонистов КОР на когнитивную функцию и такие её формы, как мотивация, исследовательское поведение, способность к сложному манипулированию, на низших приматах осуществляют в тестах «этологическое протоколирование», «устойчивость навыка», «реакция на новый объект», «прозрачный экран», «притягивание приманки» и др. [55, 56].

## Клинические исследования

Алгоритм клинических исследований соединений с к-опиоидной активностью включает изучение эффективности, переносимости, безопасности и токсикокинетики на здоровых добровольцах (фаза I) и рандомизированные испытания при нозологических состояниях и патологиях (хроническая или послеоперационная боль [57], хронический зуд [58], психические расстройства [59], вазомоторные нарушения у женщин в период менопаузы [60] (фаза II/III).

Методы изучения терапевтических эффектов регламентированы международными правилами и проводятся с использованием валидированных шкал. Например, для оценки интенсивности болевого синдрома применяют визуальную аналоговую шкалу (ВАШ): испытуемые отмечают интенсивность болевых ощущений в балльной системе от 0 (отсутствие боли) до 10 (нестерпимая боль). Для оценки интенсивности зуда используют визуальную аналоговую, рейтинговую и вербальную рейтинговую шкалы, а также различные опросники. Субъективные отчёты пациентов дополняются объективными методами регистрации их состояния.

В настоящее время клинические испытания агонистов КОР включают и методы нейровизуализации, такие как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). Данный метод позволяет в режиме реального времени определять активацию различных областей головного мозга в ответ на введение исследуемого соединения, в том числе в нейрональных зонах, ассоциированных с эмоциональными реакциями. Так, если в качестве нозологии рассматривать болевой синдром, то с помощью ВАШ фиксируют субъективное восприятие боли, а методы нейровизуализации используют для объективизации взаимосвязи этого восприятия и активности нейрональных зон. Такой комплексный подход создаёт основу для принятия решения о целесообразности следующих этапов исследования при разработке нового к-опиоида со сведением к минимуму рисков возникновения побочных эффектов.

В ходе проведения клинических испытаний метод ПЭТ-визуализации существенно расширяет представления о механизме действия исследуемого соединения, его фармакокинетики и распределении, индивидуальной вариабельности ответа. В работе [61] при использовании ПЭТ-визуализации зафиксирован более низкий объём распределения КОР в миндалевидном теле (амигдале) у людей с алкогольной зависимостью по сравнению с испытуемыми, не злоупотребляющими алкоголем. О важности персонифицированного подхода в лечении алкогольной зависимости свидетельствуют результаты исследования [14], в котором с применением ПЭТ-визуализации в шести областях мозга были обнаружены различия в распределении подтипов КОР у разных групп пациентов и сделан вывод о высокой диагностической значимости метода для установления взаимосвязи между активацией КОР и психической зависимостью.

При оценке безопасности в рамках проведения I фазы клинических исследований фиксируют частоту возникновения и развития нежелательных явлений по жалобам испытуемых, данные физикального осмотра, клинически значимые изменения жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания, температура тела), а также отклонения лабораторных показателей, параметров функции внешнего дыхания и электрокардиограммы от референтных значений.

Изучение дисфорических эффектов представляется неотъемлемой и чрезвычайно важной частью клинических испытаний новых агонистов КОР, поэтому данному блоку исследований уделяется особое внимание.

Основной методологический подход включает стандартизированные шкалы для количественной оценки субъективных переживаний. Это визуальные аналоговые шкалы используют для экспресс-оценки выраженности дисфории, тревоги и страха, опросник профиля настроений, выявляющий изменения по шкалам «напряжение – тревога», «депрессия – уныние» и «гнев – враждебность», а также специализированные опросники для детализации изменённых состояний сознания (оценивают изменение восприятия по таким параметрам, как «ошеломлённость», «изменение восприятия времени» и «мистицизм»).

Эта оценка дополняется нейрокогнитивным тестированием (тесты на внимание и скорость обработки информации, рабочую память и исполнительные функции, зрительно-пространственные функции), а также самооценкой (предоставление возможности испытуемому описать состояние своими словами).

Для минимизации рисков и установления терапевтического индекса важен дизайн исследования. Введение плацебо-контроля позволяет отделить эффекты целевого препарата от тревожности, связанной, например, с участием в испытании. Группа активного контроля (приём препаратов сравнения с известным профилем психотропной активности в низких дозах) необходима для так называемой «калибровки» ожидаемых эффектов и последующего сравнения с эффектами исследуемого препарата. Использование такого подхода, как эскалация дозы (медленное титрование дозы), позволяет точно и своевременно определить «потолок» переносимости. Перекрёстные схемы повышают вероятность выявления изменений настроения у одного и того же испытуемого при введении ему препарата и плацебо в разное время.

Подобный подход, сочетающий в себе различные способы исследований, — от субъективных клинических оценок по шкалам до объективной функциональной нейровизуализации с отслеживанием психического статуса испытуемого — представляет собой важнейший инструмент для глубокого понимания механизмов действия, терапевтической активности и безопасности лекарственных средств на основе агонистов КОР.

## Заключение

Проведённый анализ данных литературы свидетельствует о существовании многоуровневого подхода к изучению механизма действия и фармакологических эффектов агонистов КОР. Данный подход интегрирует методы молекулярного и клеточного моделирования *in vitro*, исследования на изолированных тканях *ex vivo*, доклинические испытания *in vivo* и строго регламентированные клинические исследования. Дуализм нейрофармакологического профиля агонистов КОР, сочетающий выраженный терапевтический потенциал (анальгезия, противозудный эффект) с проконфликтными психоделическими эффектами, определяет ключевые направления разработки новых препаратов на основе этих веществ. В фокусе современных исследований находятся создание функционально-селективных агонистов (*biased agonism*), разработка периферических лигандов с низкой способностью преодолевать ГЭБ, конструирование соединений со смешанным профилем активности (например, агонизм КОР / частичный агонизм или антагонизм МОР).

Современные доклинические исследования должны проводиться с использованием методов изучения эффективности *in vitro*: ПЭТ для визуализации распределения рецепторов и связывания лигандов, электрофизиологических методов (*patch-clamp*) для изучения модуляции нейро-

нальной активности, трансляционных платформ на основе человеческих iPSC-производных нейронов для создания релевантных человеческих моделей и изучения механизмов действия, машинного обучения для анализа большого массива данных и предсказания эффектов *in vivo* по параметрам *in vitro*.

Доклинические исследования *in vivo* остаются фундаментом изучения фармакодинамики новых агонистов КОР. В настоящее время исследования направлены на модификацию стандартизированных моделей оценки терапевтической активности для повышения их прогностической ценности, включая стандартизацию условий, использование генетически модифицированных животных и комбинированные протоколы (одновременная или последовательная оценка эмоционального состояния, нейрокогнитивных функций и отдельных форм поведения у лабораторных животных в нескольких поведенческих тестах). Такие поведенческие тесты, как «условное избегание места», «подвешивание за хвост», «принудительное плавание» и «открытое поле», остаются золотым стандартом оценки дисфорического и депрессивного действия агонистов КОР. Достаточно высокой прогностической значимостью для выявления психотомиметической активности обладает метод акустической реакции вздрагивания и престаимпульного торможения.

Подтверждающей основой ранее высказанных предположений становятся клинические исследования, которые обязательно должны включать не только оценку терапевтической эффективности агонистов КОР, но и тщательный мониторинг психоэмоционального статуса испытуемых с применением валидированных психометрических шкал, нейрокогнитивного наблюдения и количественной оценки потенциальных дисфорических и седативных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–3, 5–14, 16–18, 20–22, 26–28, 30–32, 34–46, 48–54, 57–61 см References)

4. Зайцева Н.И., Галан С.Е., Павлова Л.А. Перспективы поиска агонистов каппа опиоидных рецепторов с анальгетической активностью (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51(10): 3–11. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-3-11> <https://elibrary.ru/zqobyt>
15. Калитин К.Ю., Муха О.Ю., Спасов А.А. Электрофизиологическое исследование каппа-опиоидного анальгетика РУ-1205 с применением методов машинного обучения. *Фармация и фармакология*. 2023; 11(5): 432–442. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-5-432-442> <https://elibrary.ru/sfyjzi>
19. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю. Подходы к изучению каппа-опиоидных лигандов на моделях нейровоспаления. *Фармация и фармакология*. 2023; 11(1): 4–18. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-4-18> <https://elibrary.ru/becojd>
23. Субботина С.Н., Вахвиянен М.С., Юдин М.А. Нейротоксический профиль агониста каппа опиоидных рецепторов из класса производных алкиламминов пиперазинов. *Медлайн.Ру*. 2023; 24(1): 498–515. <https://elibrary.ru/qwbpbf>
24. Лифанова Ю.В. *Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового  $\kappa$ -опиоидного агониста РУ-1205*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2025.
25. Косоруков В.С., Ржанинов Е.С., Коробов Н.В. Средство для эффективного купирования острого и/или хронического болевого синдрома и способ его применения. Патент РФ №2622980; 2017. <https://elibrary.ru/qumxmb>
29. Иванов Д.Г., Юдин М.А., Иванов И.М., Субботина С.Н., Афонькина Е.А., Лысенко Ю.Н. и др. Способ экспресс-оценки безопасности агонистов  $\kappa$ -опиоидных рецепторов. Патент РФ №2801892; 2023. <https://elibrary.ru/axhqyh>
33. Лашкина М.В. *Участие прилежащего ядра в безусловных и условных подкрепляющих свойствах наркогенов*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. СПб.; 2016.
47. Мелентьев О.В. Восстановление кроликов после анестезии и послеоперационная анальгезия. *Ветеринарный Петербург*. 2014; (5). Доступно: <https://spbvet.info/arh/detail.php?ID=155>

55. Аникаев А.Е. Чалян В.Г., Мейшвили Н.В., Аникаева Е.Н. Изучение способности к исследовательской деятельности у низших обезьян. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2023; 73(2): 271–88. <https://doi.org/10.31857/S004446772302003X> <https://elibrary.ru/ifaomsv>

56. Аникаев А.Е. Чалян В.Г., Мейшвили Н.В. Сравнительное исследование когнитивных способностей павианов гамадрилов (*Pario hamadryas*) и макаков резусов (*Macaca mulatta*) при решении задач на манипулирование. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2013; (4): 93–102. <https://elibrary.ru/trttrph>

## REFERENCES

- Rice A.S., Smith B.H., Blyth F.M. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016; 157(4): 791–6. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>
- Röderer P., Belu A., Heidrich L., Siobal M., Isensee J., Prolingheuer J., et al. Emergence of nociceptive functionality and opioid signaling in human induced pluripotent stem cell-derived sensory neurons. *Pain*. 2023; 164(8): 1718–33. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002860>
- Bedini A., Cuna E., Baiula M., Spampinato S. Quantitative systems pharmacology and biased agonism at opioid receptors: a potential avenue for improved analgesics. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(9): 5114. <https://doi.org/10.3390/ijms23095114>
- Zaitseva N.I., Galan S.E., Pavlova L.A. Perspectives of search for kappa-opioid receptor agonists with analgesic activity (review). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2017; 51(10): 3–11. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-3-11> <https://elibrary.ru/zqobyt> (In Russian)
- Bruchas M.R., Chavkin C. Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2010; 210(2): 137–47. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1806-y>
- Rankovic Z., Brust T.F., Bohn L.M. Biased agonism: An emerging paradigm in GPCR drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016; 26(2): 241–50. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.024>
- Dogra S., Yadav P.N. Biased agonism at kappa opioid receptors: Implication in pain and mood disorders. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 763(Pt. B): 184–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.07.018>
- Brust T.F., Morgenweck J., Kim S., Rose J., Locke J., Schmid C. et al. Biased agonists of the kappa opioid receptor suppress pain and itch without causing sedation or dysphoria. *Science signaling*. 2016; 9 (456): ra117. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aai8441>
- White K.L., Scompton A.P., Rives M.L., Bikbulatov R.V., Polepally P.R., Brown P.J., et al. Identification of novel functionally selective  $\kappa$ -opioid receptor scaffolds. *Mol. Pharmacol.* 2014; 85(1): 83–90. <https://doi.org/10.1124/mol.113.089649>
- Syama S., Mohanan P.V. Microfluidic based human-on-a-chip: A revolutionary technology in scientific research. *Trends Food Sci. Technol.* 2021; 110: 711–28. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.049> <https://elibrary.ru/smlqwk>
- Naganawa M., Jacobsen L., Zheng M., Lin S., Banerjee A., Byon W., et al. Evaluation of the agonist PET radioligand [<sup>11</sup>C] GR103545 to image kappa opioid receptor in humans: Kinetic model selection, test–retest reproducibility and receptor occupancy by the antagonist PF-04455242. *Neuroimage*. 2014; 99: 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.033>
- Schoultz B.W., Hjørnevik T., Willoch F., Marton J., Noda A., Murakami Y., et al. Evaluation of the kappa-opioid receptor-selective tracer [<sup>11</sup>C]GR103545 in awake rhesus macaques. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010; 37(6): 1174–80. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1384-6> <https://elibrary.ru/bgjggh>
- De Laat B., Goldberg A., Shi J., Tetrault J.M., Nabulsi N., Zheng M.Q., et al. The kappa opioid receptor is associated with naltrexone-induced reduction of drinking and craving. *Biol. Psychiatry*. 2019; 86(11): 864–71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.021> <https://elibrary.ru/axoxz4>
- Hoye J., Key J., Laat B., Cosgrove K., Krishnan-Sarin S., Papademetris X., et al. Clustering of KOR PET images separates people with AUD into distinct responses to naltrexone. *Brain Imaging Behav.* 2023; 17(3): 367–71. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00758-6> <https://elibrary.ru/yknore>
- Kalitin K.Yu., Mukha O.Yu., Spasov A.A. Electrophysiological effects of kappa-opioid analgesic, RU-1205, using machine learning methods. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2023; 11(5): 432–42. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-5-432-442> <https://elibrary.ru/sfyjzi> (In Russian)
- Pina M.M., Pati D., Hwa L.S., Wu S.Y., Mahoney A.A., Omenyi C.G., et al. The kappa opioid receptor modulates GABA neuron excitability and synaptic transmission in midbrain projections from the insular cortex. *Neuropharmacology*. 2020; 165: 107831. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107831> <https://elibrary.ru/hmgjzq>
- Banks M.L. The rise and fall of kappa-opioid receptors in drug abuse research. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2020; 258: 147–65. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_268](https://doi.org/10.1007/164_2019_268) <https://elibrary.ru/ebflrs>
- Bruchas M.R., Roth B.L. New technologies for elucidating opioid receptor function. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016; 37(4): 279–89. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.01.001>
- Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Mukha O.Yu. Models of neuroinflammation for the assessment of kappa-opioid receptor ligands. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2023; 11(1): 4–18. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-4-18> <https://elibrary.ru/becojd> (In Russian)
- Karkhanis A.N., Rose J.H., Weiner J.L., Jones S.R. Early-life social isolation-stress increases kappa opioid receptor responsiveness and downregulates the dopamine system. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(9): 2263–74. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.21>
- Al-Hasani R., McCall J.G., Foshage A.M., Bruchas M.R. Locus coeruleus kappa-opioid receptors modulate reinstatement of cocaine place preference: through a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(12): 2484–97. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.151>
- Crowley N.A., Bloodgood D.W., Hardaway J.A., Kendra A.M., McCall J.G., Al-Hasani R., et al. Dynorphin controls the gain of an amygdalar anxiety circuit. *Cell Rep.* 2016; 14(12): 2774–83. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.02.069>
- Sybotina S.N., Vakhviyayen M.S., Yudin M.A. Neurotoxic profile of kappa-opioid receptor agonist from the class of alkyl-substituted piperazine derivatives. *Medline.Ru*. 2023; 24(1): 498–515. <https://elibrary.ru/qwpbfx> (In Russian)
- Lifanova Yu.V. *Pharmacological and toxicological properties of the solid dosage form of the new  $\kappa$ -opioid agonist RU-1205*. Diss. Volgograd; 2025. (In Russian)
- Kosorukov V.S., Rzhininov E.S., Korobov N.V. Means for effective cupping of acute and/or chronic pain syndrome and method of its application. Patent RF No. 2622980; 2017. <https://elibrary.ru/qumxmb> (In Russian)
- Wei Y.Y., Ma Y., Yao S.Y., Kong L.H., Liu X., Chai J.R., et al. Novel selective  $\kappa$  agonists SLL-039 and SLL-1206 produce potent antinociception with fewer sedation and aversion. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022; 43(6): 1372–82. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00761-x> <https://elibrary.ru/lrolyg>
- Negus S.S., St. Onge C.M., Lee Y.K., Li M., Rica K.C., Zhang Y. Effects of selective and mixed-action kappa and delta opioid receptor agonists on pain-related behavioral depression in mice. *Molecules*. 2024; 29(14): 3331. <https://doi.org/10.3390/molecules29143331> <https://elibrary.ru/zdfds>
- Spasov A.A., Grechko O.Y., Eliseeva N.V., Litvinov R.A., Shamshina D.D. Toxic effect of single treatment with kappa-opioid agonist, Ru1205 compound, on the neurological status of wild type mice. *JSM Clin. Pharm.* 2017; 3(1): 1014. <https://elibrary.ru/xqwkgd>
- Ivanov D.G., Yudin M.A., Ivanov I.M., Subbotina S.N., Afonkina E.A., Lysenko Yu.N., et al. Method for rapid safety assessment of  $\kappa$ -opioid receptor agonists. Patent RF № 2801892; 2023. (In Russian)
- Moerke M.J., Negus S.S. Interactions between pain states and opioid reward assessed with intracranial self-stimulation in rats. *Neuropharmacology*. 2019; 160: 107689. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107689/>
- Page S., Mavrikaki M.M., Lintz T., Puttick D., Roberts E., Rosen H., et al. Behavioral pharmacology of novel kappa opioid receptor antagonists in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(11): 735–45. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz054>
- Zhang X., Kitaichi K., Mouri A., Zhou X., Nabeshima T., Yamada K., et al. An evaluation method for developing abuse-deterrant opioid formulations with agonist and antagonist combinations using conditioned place preference. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2023; 639: 100–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.072> <https://elibrary.ru/xjxro>
- Lashkina M.V. *Participation of the nucleus accumbens in the unconditional and conditional reinforcing properties of narcogens*. Diss. St. Petersburg; 2016. (In Russian)
- Van de Wetering R., Vu L.Y., Komberger L.D., Luo D., Scouller B., Hong S., et al. Effects of biased analogues of the kappa opioid receptor agonist. *USO,488*, in preclinical models of pain and side effects. *Molecules*. 2025; 30(3): 604. <https://doi.org/10.3390/molecules30030604> <https://elibrary.ru/azmxkx>
- Zhang L., Zhou S., Yan L., Li X., Ju Y., Wu B., et al. Supraspinal kappa-opioid receptors: new therapeutic strategies for pain, pruritus, and negative emotions. *Exp. Brain Res.* 2025; 243(5): 116. <https://doi.org/10.1007/s00221-025-07066-z> <https://elibrary.ru/fkdixe>
- Bruchas M.R., Land B.B., Chavkin C. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Res.* 2010; 1314: 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.062>
- Dalefield M.L., Scouller B., Bibi R., Kivell B.M. The kappa opioid receptor: a promising therapeutic target for multiple pathologies. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 837671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837671> <https://elibrary.ru/inskyx>
- Zhang Y., Lin J., Wang N., Wang J., Luo F. Assessing cognitive biases induced by acute formalin or hotplate treatment: an animal study using affective bias test. *Front. Behav. Neurosci.* 2024; 18: 1332760. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1332760> <https://elibrary.ru/wcqjsk>
- Sandner G., Canal N.M. Relationship between PPI and baseline startle response. *Cognitive neurodynamics*. 2007; 1(1): 27–37. <https://doi.org/10.1007/s11571-006-9008-3> <https://elibrary.ru/ocgyxc>
- Valsamis B., Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *J. Vis. Exp.* 2011; (55): e3446. <https://doi.org/10.3791/3446/>
- Swerdlow N.R., Stephany N., Wasserman L.C., Talledo J., Shoemaker J., Auerbach P. Amphetamine effects on prepulse inhibition across-species: replication and parametric extension. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(4): 640–50. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300086>
- Hormigo S., López D.E. Adjustment of the data acquisition window for the assessment of sensorimotor gating mechanisms in rodents. *MethodsX*. 2019; 6: 2046–51. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2019.09.007>
- Caine S.B., Plant S., Furbish K., Yerton M., Smaragd E., Niclou B., et al. Sprague Dawley rats from different vendors vary in the modulation of prepulse inhibition of startle (PPI) by dopamine, acetylcholine, and glutamate drugs. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2023; 240(9): 2005–12. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06444-1> <https://elibrary.ru/qkphuf>

44. Bortolato M., Aru G.N., Frau R., Orrù M., Fà M., Manunta M., et al. Kappa opioid receptor activation disrupts prepulse inhibition of the acoustic startle in rats. *Biol. Psychiatry*. 2005; 57(12): 1550–8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.030>
45. Chavkin C., Koob G.F. Dynorphin, dysphoria, and dependence: the stress of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 41(1): 373–4. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.258>
46. Krystal J.H., Kaye A.P., Jefferson S., Girgenti M.J., Wilkinson S., Sanacora G., et al. Ketamine and the neurobiology of depression: Toward next-generation rapid-acting antidepressant treatments. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2023; 120(49): e2305772120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2305772120> <https://elibrary.ru/gsfifs>
47. Melent'ev O.V. Recovery of rabbits after anesthesia and postoperative analgesia. *Veterinarnyi Peterburg*. 2014; (5). Available at: <https://spbvet.info/arh/detail.php?ID=155> (in Russian)
48. Ko M.C., Husbands S.M. Pleiotropic effects of kappa opioid receptor-related ligands in non-human primates. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022; 271: 435–52. [https://doi.org/10.1007/164\\_2020\\_419](https://doi.org/10.1007/164_2020_419)
49. Butelman E.R., Rus S., Prisinzano T.E., Kreek M.J. The discriminative effects of the kappa-opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates: dissociation from classic hallucinogen effects. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2010; 210(2): 253–62. <https://elibrary.ru/cnmhqv>
50. Ko M.C., Johnson M.D., Butelman E.R., Willmont K.J., Mosberg H.I., Woods J.H. Intracisternal nor-binaltorphimine distinguishes central and peripheral kappa-opioid antinociception in rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291(3): 1113–20.
51. Albert-Vartanian A., Boyd M.R., Hall A.L., Morgado S.J., Nguyen E., Nguyen V.P.H., et al. Will peripherally restricted kappa-opioid receptor agonists (pKORAs) relieve pain with less opioid adverse effects and abuse potential? *J. Clin. Pharm. Ther.* 2016; 41(4): 371–82. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12404>
52. Butelman E.R., Vivian J.A., Yu J., Kreek M.J., Woods J.N. Systemic effects of E-2078, a stabilized dynorphin A(1–8) analog, in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1999; 143(2): 190–6. <https://doi.org/10.1007/s002130050935> <https://elibrary.ru/avydub>
53. Beck T.C., Hapstack M.A., Beck K.R., Dix T.A. Therapeutic potential of kappa opioid agonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(2): 95. <https://doi.org/10.3390/ph12020095>
54. Salyards G.W., Lemoy M.J., Knych H.K., Hill A.E., Christe K.L. Pharmacokinetics of a novel, transdermal fentanyl solution in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2017; 56(4): 443–51.
55. Anikaev A.E., Chalyan V.G., Meishvili N.V., Anikaeva E.N. Studying the ability for research activity in monkeys. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2023; 73(2): 271–88. <https://doi.org/10.31857/S004446772302003X> <https://elibrary.ru/ufomsv> (in Russian)
56. Anikaev A.E., Chalyan V.G., Meishvili N.V. A comparative research of cognitive capabilities of hamadryas baboons (*Papio hamadryas*) and rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in the solution of problems on manipulation. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Antropologiya*. 2013; (4): 93–102. <https://elibrary.ru/rtrtph> (in Russian)
57. Zhong Y., Xu Y., Lei Q., Mengchang Y., Wang S., Hu X., et al. HSK21542 in patients with postoperative pain: two phase 3, multicentre, double-blind, randomized, controlled trials. *Nat. Commun.* 2025; 16(1): 4830. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60013-y> <https://elibrary.ru/owcivt>
58. Fugal J., Serpa S.M. Difelikefalin: a new  $\kappa$ -opioid receptor agonist for the treatment of hemodialysis-dependent chronic kidney disease-associated pruritus. *Ann. Pharmacother.* 2023; 57(4): 480–8. <https://doi.org/10.1177/10600280221115889> <https://elibrary.ru/netdgg>
59. Cayir S., Zhornitsky S., Barzegary A., Sotomayor-Carreño E., Sarfo-Ansah W., Funaro M.C., et al. A review of the kappa opioid receptor system in opioid use. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2024; 162: 105713. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105713> <https://elibrary.ru/akbpbp>
60. Oakley A.E., Steiner R.A., Chavkin C., Clifton D.K., Ferrara L.K., Reed S.D.  $\kappa$  Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2015; 22(12): 1328–34. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000476>
61. Vijay A., Cavallo D., Goldberg A., de Laat B., Nabulsi N., Huang Y., et al. PET imaging reveals lower kappa opioid receptor availability in alcoholics but no effect of age. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(13): 2539–47. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0199-1>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Субботина Светлана Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального Государственного Бюджетного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [ssubbotina@inbox.ru](mailto:ssubbotina@inbox.ru)

**Щербинина Ксения Эдуардовна** – лаборант-исследователь Федерального Государственного Бюджетного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_4@mil.ru](mailto:gniivm_4@mil.ru)

**Никифоров Александр Сергеевич** – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального Государственного Бюджетного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_4@mil.ru](mailto:gniivm_4@mil.ru)

**Юдин Михаил Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Федерального Государственного Бюджетного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_4@mil.ru](mailto:gniivm_4@mil.ru)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Svetlana N. Subbotina** – candidate of Biol. Sciences, senior researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Testing Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3903-4406> E-mail: [ssubbotina@inbox.ru](mailto:ssubbotina@inbox.ru)

**Kseniya E. Shcherbinina** – laboratory researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Testing Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0006-1958-3615> E-mail: [gniivm\\_4@mil.ru](mailto:gniivm_4@mil.ru)

**Alexander S. Nikiforov** – doctor of Biol. Sciences, professor, leading researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Testing Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4592-5352> E-mail: [gniivm\\_4@mil.ru](mailto:gniivm_4@mil.ru)

**Mikhail A. Yudin** – doctor of Med. Sciences, professor, head of the Scientific Research Testing center (biomedical protection) of the Federal State Budgetary Scientific Research Testing Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0880> E-mail: [gniivm\\_4@mil.ru](mailto:gniivm_4@mil.ru)

