

УДК 615.212.7



Влияние каппа-опиоидного агониста РУ-1205 на локальный полевой потенциал и поведение в модели дискриминации стимула

К.Ю. Калитин^{1,2}, О.Ю. Муха^{1,2}, А.А. Спасов^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Научный центр инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400087, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Получена 01.04.2024

После рецензирования 18.05.2025

Принята к печати 07.06.2025

Каппа-опиоидные рецепторы играют ключевую роль в регуляции физиологических и психических процессов. Было показано, что производное бензимидазола РУ-1205, специфический агонист каппа-опиоидных рецепторов, модулирует активность нейронов. Однако комплексное воздействие соединения РУ-1205 на нейрональную активность остается недостаточно изученным.

Цель. Поиск и интерпретация изменений локального полевого потенциала, а также оценка поведения в модели дискриминации стимула под влиянием каппа-опиоидного агониста РУ-1205.

Материалы и методы. Крысам (260–280 г) имплантировали корковые (F — фронтальные, О — окципитальные, Р — париетальные), а также глубокие электроды в зону медиальной префронтальной коры (mPFC), гиппокампа (Hipp), прилежащего ядра (NAc), вентральной области покрышки (VTA) и миндалины (Amy). Проводился спектральный и когерентный анализ LFP-сигналов, полученных после введения соединения РУ-1205 (350 мкг/5 мкл интрацеребровентрикулярно). Использовалась модель дискриминации стимула, чтобы оценить сходство соединения РУ-1205 с селективным агонистом каппа-опиоидных рецепторов U-50488 и ингибитором MAPK p38 SB203580 (в том числе в комбинации с блокатором опиоидных рецепторов налоксоном).

Результаты. Зафиксированы изменения: повышение мощности в диапазоне тета-частот (4–8 Гц) на отведениях F, Р и mPFC, снижение мощности в диапазоне дельта-частот (0,5–4 Гц) сигналов с О и Hipp отведений, а также подавление гамма-активности (30–50 Гц) на отведениях F и mPFC ($p < 0,05$). После введения РУ-1205 наблюдалось снижение когерентности между парами электродов: Р–О, Р–F, F–О и mPFC–Hipp ($p < 0,05$). Отсутствие p38-ингибирующей активности РУ-1205 и его сходство с U-50488 подтверждено в модели дискриминации стимула.

Заключение. Установлено, что по сравнению с селективным каппа-опиоидным агонистом U-50488 соединение РУ-1205 вызывает менее выраженные изменения LFP-активности без электрофизиологических и поведенческих признаков активации бета-аррестинового пути. Совокупность данных свидетельствует о принадлежности соединения РУ-1205 к функционально селективным агонистам каппа-опиоидных рецепторов.

Ключевые слова: каппа-опиоидные рецепторы; РУ-1205; электрофизиология; биоэлектрическая активность мозга; спектральный анализ; когерентный анализ; модель дискриминации стимула; дискриминация лекарственных средств
Список сокращений: ЦНС — центральная нервная система; ACSF — искусственная спинномозговая жидкость; BLA — базолатеральная миндалина; dHPC — дорсальный гиппокамп; Hipp — гиппокамп; LFP — локальный полевой потенциал; NAc — прилежащее ядро; p38 MAPK — p38 митоген-активируемая протеинкиназа; PrL — прелимбическая кора; VTA — вентральная область покрышки.

Для цитирования: К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов. Влияние каппа-опиоидного агониста РУ-1205 на локальный полевой потенциал и поведение в модели дискриминации стимула. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):98–110. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-98-110

© К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов, 2025

For citation: K.Yu. Kalitin, O.Yu. Mukha, A.A. Spasov. The effects of kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):98–110. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-98-110

The effects of kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm

K.Yu. Kalitin^{1,2}, O.Yu. Mukha^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

² Scientific Center for Innovative Drugs,
39, Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Received 01 April 2024

After peer review 18 May 2025

Accepted 07 June 2025

Kappa opioid receptors play a pivotal role in regulating both physiological and cognitive processes. RU-1205, a benzimidazole derivative acting as a specific kappa opioid receptor agonist, has demonstrated the capacity to modulate neuronal activity. However, the nuanced effects of RU-1205 on neuronal activity remain incompletely understood.

The aim of the study was to identify and elucidate the effects of the kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm.

Materials and methods. The experiments were conducted in male rats weighing 260–280 g. The animals were surgically implanted with cortical electrodes (F — frontal, O — occipital, P — parietal) as well as deep electrodes in specific brain regions, including the medial prefrontal cortex (mPFC), hippocampus (Hipp), nucleus accumbens (NAc), ventral tegmental area (VTA) and amygdala (Amy). LFP signals were obtained and analyzed after the administration of the compound RU-1205 (350 µg/5 µl intracerebroventricular injections) using spectral and coherence analysis methods. Drug discrimination paradigm was employed to evaluate the similarity of the compound RU-1205 to the selective kappa opioid receptor agonist U-50488 and the p38 MAPK inhibitor SB203580 (including in combination with the opioid receptor blocker naloxone).

Results. Electrophysiological changes observed include an increase in power of theta frequencies (4–8 Hz) in F, P and mPFC leads, along with a reduced power of delta frequencies (0.5–4 Hz) in O and Hipp leads, and a suppression of gamma activity (30–50 Hz) in F and mPFC leads, all with statistical significance ($p < 0.05$). Post-administration of RU-1205 resulted in a decreased coherence between pairs of electrodes: P–O, P–F, F–O, and mPFC–Hipp (all $p < 0.05$). It was found that the compound RU-1205 is similar to U-50488 and does not exhibit p38 inhibitory activity in the discriminative stimulus paradigm.

Conclusion. Compared to the selective kappa-opioid agonist U-50488, the compound RU-1205 induces less significant changes in LFP activity without electrophysiological and behavioral signs of beta-arrestin pathway activation. The overall data suggest that RU-1205 is a functionally selective agonist of kappa-opioid receptors.

Keywords: kappa opioid receptors; RU-1205; electrophysiology; brain bioelectrical activity; spectral analysis; coherence analysis; discriminative stimulus paradigm; drug discrimination

Abbreviations: CNS — central nervous system; ACSF — artificial cerebrospinal fluid; BLA — basolateral amygdala; dHPC — dorsal hippocampus; Hipp — hippocampus; LFP — local field potential; NAc — nucleus accumbens; p38 MAPK — p38 mitogen-activated protein kinase; PrL — prelimbic cortex; VTA — ventral tegmental area.

ВВЕДЕНИЕ

Каппа-опиоидные рецепторы играют ключевую роль в регулировании различных физиологических и психологических процессов, включая восприятия боли, реакцию на стресс и изменение настроения [1]. Ранее нами было показано, что производное бензимидазола РУ-1205, специфический агонист каппа-опиоидных рецепторов, модулирует активность нейронов [2, 3], однако комплексное воздействие соединения РУ-1205 на нейрональную активность остается недостаточно изученным.

Локальные полевые потенциалы (local field potentials, LFP) отражают коллективную электрическую активность крупных популяций нейронов и являются предметом пристального и всестороннего изучения в электрофизиологии и нейробиологии [4]. Анализ LFP-сигналов предоставляет ценную информацию для понимания нейропсихотропного действия фармацевтических препаратов и экспериментальных

веществ. При этом использование внутримозговых электродов позволяет изучать локальные изменения биоэлектрической активности нейронов в целевых зонах мозга. Кроме того, когерентный анализ может быть использован для изучения функциональной связи между различными областями мозга, позволяя более детально исследовать взаимодействия между различными частотными компонентами сигнала и выявлять сложные зависимости, которые могут быть упущены на этапе спектрального анализа [5].

В ряде исследований показано выраженное влияние каппа-опиоидных агонистов на биоэлектрическую активность мозга. После назначения сальвинорина-А на электроэнцефалограмме отмечалось увеличение мощности дельта-волн (1,3–3,5 Гц) и гамма-волн (35–40 Гц), сопровождающееся снижением мощности альфа-волн (7,5–13 Гц) [6]. В исследовании

с использованием экстракта *Salvia divinorum* Epling & Játiva выявили электрокортикографические изменения, проявляющиеся увеличением спектральной плотности мощности сигналов с фронтальных и уменьшением мощности сигналов с окципитальных отведений [7]. Каппа-опиоидные агонисты энадолин и соединение PD117302 вызывали дозозависимый сдвиг мощности ЭЭГ, особенно в диапазоне частот от 4 до 8 Гц. Изменения устранялись норбинаторфиминном, подтверждая роль каппа-опиоидных рецепторов в развитии наблюдаемых эффектов [8].

Можно выделить ряд областей, включая кору головного мозга, гиппокамп, прилежащее ядро, вентральную область покрышки и миндалину, ассоциированных с анальгетическим и аверсивными эффектами каппа-опиоидных агонистов [9]. В этих зонах мозга каппа-опиоидные рецепторы представлены наиболее обильно [10], в связи с чем они стали объектами данного исследования.

Агонист каппа-опиоидных рецепторов – РУ-1205 — привлекает внимание благодаря уникальному фармакологическому профилю. Соединение не проявляет аверсивных эффектов, как было установлено в тесте предпочтения места, а также не вызывает развития толерантности при хроническом введении, что отличает его от типичных каппа-опиоидных агонистов [11, 12]. Для объяснения этих свойств была выдвинута гипотеза о наличии мультитаргетной активности: действие соединения РУ-1205 может быть связано с активацией каппа-опиоидных рецепторов, а также дополнительным эффектом, направленным на ингибирование МАР-киназы р38. Основанием для этого послужили ранее проведенные эксперименты, в которых было установлено, что аверсивные эффекты каппа-опиоидных агонистов могут быть полностью устранены после введения ингибитора р38 SB203580 [13]. Также было установлено, что соединение РУ-1205 способно подавлять аверсивные эффекты каппа-опиоидного агониста U-50488 [11]. Предположение о наличии р38-ингибирующей активности может быть проверено с помощью анализа дискриминативных стимульных свойств. Этот метод широко применяется в психофармакологии и поведенческой науке для изучения влияния различных химических веществ на восприятие и когнитивные функции живых организмов. Метод основывается на принципе, что животные или люди могут быть обучены различать два или более стимулов, включая эффекты различных фармакологических агентов.

ЦЕЛЬ. Оценка влияния соединения РУ-1205 на LFP-активность в зонах коры головного мозга, гиппокампа, медиальной префронтальной коры, миндалины, прилежащего ядра и вентральной

области покрышки, а также выявление признаков МАРК р38-ингибирующей активности у соединения РУ-1205 по способности крыс дифференцировать его эффекты и эффекты ингибитора р38 SB203580.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование состояло из 2 ключевых этапов. На первом этапе изучали локальный полевой потенциал после интрацеребровентрикулярного введения соединения РУ-1205, затем проводили анализ спектральных и когерентных характеристик полученных сигналов. На втором этапе выполнялся анализ дискриминационных стимулирующих свойств соединения РУ-1205.

Исследуемые соединения

В исследовании использовали соединение 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]бензимидазол — РУ-1205), синтезированное в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (Патент РФ № 2413512 С1, степень чистоты не менее 99,46%), соединение U-50488 (Sigma Aldrich, США), соединение SB203580 (Sigma Aldrich, США).

Продолжительность исследования и условия проведения

Исследование проведено в период с июля по сентябрь 2023 года. Все экспериментальные процедуры выполнялись в условиях лаборатории электрофизиологических исследований Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Этическая экспертиза

Эксперименты на животных проводились в соответствии с Директивой Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021), а также руководящих принципов ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (Регистрационный номер IRB00005839 IORG0004900, справка № 2022/096 от 21.01.2022).

Животные

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах ($n=41$) весом 260–280 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, диапазон температур составлял $22\pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха 40–50 %, со свободным доступом к пище и воде.

Оперативные вмешательства

На фоне 2% изофлюранового наркоза (Laboratories Karizoo, S.A., Испания), с использованием системы ингаляционной анестезии для грызунов (Gas Anesthesia System-21100, Ugo Basile, Италия), в правое полушарие головного мозга имплантировали электроды из нержавеющей стали диаметром 0,1 мм, изолированные по всей длине за исключением дистальной части, в соответствии со стереотаксическими координатами относительно брегмы.

Корковые электроды: F — переднезадняя ось (AP)=0,00, медиолатеральная ось (ML)=+2,00; P — AP=-4,08; ML=+2,00; O — AP=-7,08; ML=+2,00.

Глубокие электроды: прелимбическая кора (PrL) — AP=+2,7 мм, ML=+0,8 мм, дорсовентральная (DV)=3,8 мм; базолатеральная миндалина (BLA) — AP=-2,8 мм; ML=+5-5,3 мм; DV=8,8 мм; гиппокамп (Hipp) — AP=-4,9 мм; ML=+4,8 мм; DV=6,0 мм; вентральная область покрышки (VTA) — AP=-5,2 мм; ML=+1,0 мм; DV=8,6 мм; прилежащее ядро (NAc) — AP=+1,8 мм; ML=+1,6 мм; DV=7,3 мм.

Для выполнения интрацеребровентрикулярных инъекций проводилась имплантация направляющей канюли из нержавеющей стали 21 калибра в левый боковой желудочек головного мозга по стереотаксическим координатам относительно брегмы: AP=-0,6 мм, ML=-1,6 мм, DV=4,0 мм. Электроды и канюля фиксировались на черепе самотвердеющей пластмассой (Протакрил-M, Украина) и двумя винтами из нержавеющей стали.

После операции животные содержались в индивидуальных клетках, восстановительный период составлял 7 дней.

Регистрация сигнала

Для проведения электрофизиологических экспериментов животные были разделены на две группы ($n=16$): 1) первой группе интрацеребровентрикулярно (i.c.v.), вводили 5 мкл искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) ($n=8$); 2) второй группе вводили соединение РУ-1205 в дозе 350 мкг/5 мкл i.c.v. ($n=8$), что эквивалентно ЭД₅₀ внутривенно, полученной в экспериментах по изучению анальгетической активности. Регистрация LFP проводилась с использованием лабораторного электроэнцефалографа NVX-36 (МКС, Россия). LFP активность регистрировалась в монополярном монтаже с общим усреднённым референтом, частота дискретизации 500 Гц. Животным интрацеребровентрикулярно вводили исследуемое вещество или ACSF, спустя 30 минут проводили регистрацию LFP на протяжении 10 минут.

Спектральный анализ

Для фильтрации сигнала был применён базовый FIR-фильтр с полосой пропускания от

0,5 до 50 Гц. Далее, для удаления мышечных артефактов, использовали метод независимых компонент. Спектральный анализ был выполнен методом прямого дискретного преобразования Фурье для следующих диапазонов частот: дельта — 0,5–4 Гц, тета — 4–8 Гц, альфа — 8–12 Гц, бета — 12–30 Гц и гамма — 30–50 Гц. Анализ проводился средствами Python (v.3.11.3) с помощью пакета MNE Python v.1.6.1¹.

Когерентный анализ

В качестве меры для количественной оценки фазовой синхронизации в частотном домене рассчитывался коэффициент когерентности (magnitude squared coherence) [14] между LFP-сигналами (эпохи продолжительностью 1 секунда) для всех парных комбинаций электродов с использованием функции 'mscohere' (параметры: window=1 c, noverlap, nfft=500, fs=500) в MATLAB (R2023b; MathWorks Inc., United States) individual license. Анализ проводился для тета-частотного диапазона (4–8 Гц). Для нормализации данных и проведения параметрических статистических тестов ко всем коэффициентам корреляции применялось z-преобразование Фишера.

Анализ дискриминативных стимульных свойств соединения РУ-1205

Модель дискриминации стимула используется для изучения эффектов и механизма действия лекарственных средств [15–17]. Закрепление условной реакции может выполняться пищевым стимулом, однако время обучения в этом случае составляет 4–7 недель. Для ускорения развития условного рефлекса использовалась техника электростимуляции вентральной области покрышки, что позволило существенно сократить время обучения.

В эксперименте с изучением дискриминативных стимульных свойств соединения РУ-1205 интактным крысам ($n=25$) имплантировали стимулирующий электрод из нержавеющей стали (0,1 мм) в вентральную область покрышки в соответствии со стереотаксическими координатами относительно брегмы: AP = -5,2 мм, ML = +1,0 мм, DV = -8,6 мм.

На этапе предварительной подготовки животных помещали в камеру с одним доступным рычагом: правым или левым (Рис. 1). За 10 минут до начала обучения животным вводили либо исследуемое вещество: 1) РУ-1205 в дозе 350 мкг/5 мкл i.c.v. ($n=9$); 2) комбинацию РУ-1205 350 мкг и налоксона 200 мкг в 5 мкл ACSF i.c.v. ($n=8$); 3) комбинацию SB203580 1 мкг и налоксона 200 мкг в 5 мкл ACSF i.c.v. ($n=8$); либо контрольный раствор ACSF

¹ Zenodo. MNE-Python (v1.6.1). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zenodo.org/records/10519948>

(5 мкл)/налоксон (200 мкг). Налоксон был использован при обучении третьей группы (SB203580+налоксон) с целью подтверждения того, что данный препарат не оказывает влияния на способность дискриминации МАРК р38-ингибирующей активности. Также при введении соединения РУ-1205 группе, обученной распознавать SB203580, есть вероятность получения ложнонегативного результата за счет каппа-опиоидного компонента действия, который может оказывать влияние на способность дискриминации. У половины животных из группы нажатие на левый рычаг подкреплялось, если был введен контрольный раствор, а на правый — при введении исследуемого соединения, у второй половины, наоборот, нажатие на правый рычаг подкреплялось при введении исследуемого вещества, а на левый — при введении контрольного раствора.

В случае нажатия на рычаг животным подавался электрический стимул (24 двухфазных импульса 60 Гц, продолжительностью 2 мс с фиксированным соотношением оперантных действий к стимулам 1:1) в зону подкрепления при помощи изолированного стимулятора (A-M Systems MODEL 4100, США). Силу тока подбирали индивидуально в пределах 80–150 мкА, ниже уровня, который вызывал непроизвольные движения, поведение избегания или голосовые реакции. Далее на протяжении 3–4 сут фиксированное соотношение постепенно доводилось до 10.

На этапе обучения дискриминации, как и на подготовительном этапе, начинали с фиксированного соотношения 1 и доводили до 10. Каждый сеанс длился 20 минут, животным были доступны правый и левый рычаг одновременно, при этом в случае нажатия неверного рычага счетчик обнулялся, и животным было необходимо заново совершить 10 оперантных действий для получения подкрепления. Введение ACSF / налоксона или исследуемых веществ были случайным образом разбиты на три недельных сессии (табл. 1).

Когда эффективность распознавания составляла 80% или выше по крайней мере в 8 из 10 последовательных тренировок, животное допускалось до этапа тестирования [16].

На этапе тестирования проводились тесты на замещение в возрастающих дозах, поскольку дискриминативные стимульные свойства соединений изменяются в зависимости от концентрации и невозможно подобрать эквивалентные по субъективно-воспринимаемому эффекту дозы различных веществ. Первой группе животных вводили соединение РУ-1205 в дозах 3,5, 35 или 350 мкг интрацеребровентрикулярно за 10 минут до начала. Впоследствии этим животным были проведены тесты на замещение с использованием селективного каппа опиоидного агониста — соединения U-50488 (1, 10, 100 мкг i.c.v.)

и ингибитора р38 МАРК — соединения SB203580 (0,01 мкг, 0,1 мкг, 1 мкг i.c.v.), чтобы оценить генерализацию эффекта (то есть, отождествление эффектов нового вещества и вещества, которое вводилось при тренировке).

Третьей группе на этапе тестирования за 15 минут до начала также вводили налоксон (200 мкг i.c.v.), а за 10 минут соединение SB203580 (0,01 мкг, 0,1 мкг, 1 мкг i.c.v.). После этим животным были проведены тесты на замещение комбинацией РУ-1205+налоксон (3,5, 35 и 350 мкг/200 мкг i.c.v.). Тестирование проводилось 2 р/нед. Между испытаниями животные проходили контрольные тестирования с ACSF / налоксоном или тренировочной дозой исследуемого соединения. Для каждой тренировочной дозы соединения рассчитывали среднее количество сеансов обучения ($\pm$ SD), а также строилась кривая «доза–эффект», отражающая процент нажатия на рычаг, ассоциированный с веществом. Основные этапы эксперимента представлены на рисунке 2.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Graphpad Prism 10.1 (Dotmatics, США). Перед применением параметрических методов выборки были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные спектрального и когерентного анализа представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Результаты исследования дискриминативных стимульных свойств представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), выраженное в процентах нажатий на рычаг, ассоциированный с веществом. Для сравнения двух независимых групп при анализе LFP-сигналов применяли непарный *t*-критерий Стьюдента. Статистическую оценку кривых «доза–эффект» проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений с последующим апостериорным тестом Даннета. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа спектральных характеристик LFP сигнала были выявлены статистически значимые изменения под воздействием соединения РУ-1205 (350 мкг i.c.v.) в сравнении с контролем ($p=0,05$). В частности, отмечается увеличение мощности в тета-диапазоне и снижение в гамма-диапазоне для фронтального коркового отведения (Рис. 3а). В париетальном корковом отведении также выявлено увеличение мощности в тета-диапазоне (Рис. 3б). Одновременно с этим, в окципитальном корковом отведении наблюдается снижение мощности сигнала в дельта-диапазоне (Рис. 3с).

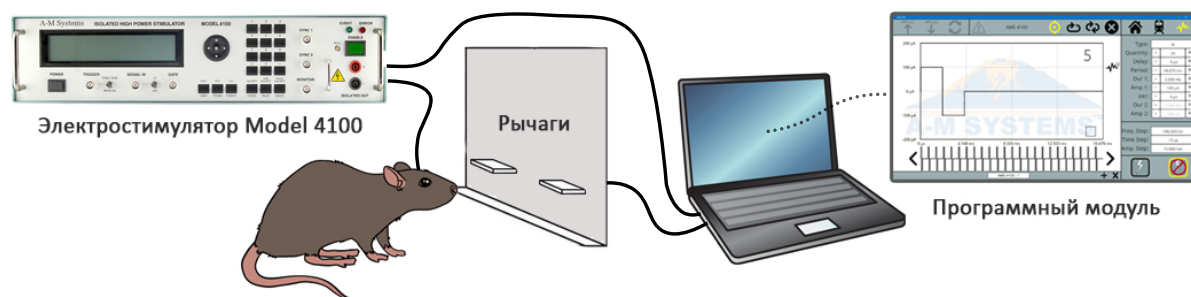


Рисунок 1 – Оперантная установка с двумя рычагами, электростимулятором и персональным компьютером для исследований нейроактивных веществ в модели дискриминации стимулов.

Таблица 1 – Схема введения ACSF (5 мкл), налоксона (200 мкг) и исследуемых соединений на этапе обучения дискриминации.

Группа	Первая неделя	Вторая неделя	Третья неделя
1 РУ-1205 (350 мкг i.c.v., n=9)	P-A-P-P-P-A-A	A-P-P-A-P-A-A	A-P-P-P-A-A-P
2 РУ-1205+налоксон (350 мкг/200 мкг i.c.v., n=8)	Pn-H-Pn-H-H-Pn-Pn	H-Pn-Pn-H-H-Pn-Pn	Pn-H-H-Pn-Pn-Pn-H
3 SB203580+налоксон (1 мкг/200 мкг i.c.v., n=8)	Sn-H-Sn-H-H-H-Sn	H-Sn-H-Sn-Sn-H-Sn	Sn-H-Sn-H-Sn-H-H

Примечание: А — ACSF; Н — налоксон; Р — РУ-1205; Рн — РУ-1205+налоксон; Sn — SB203580+налоксон.

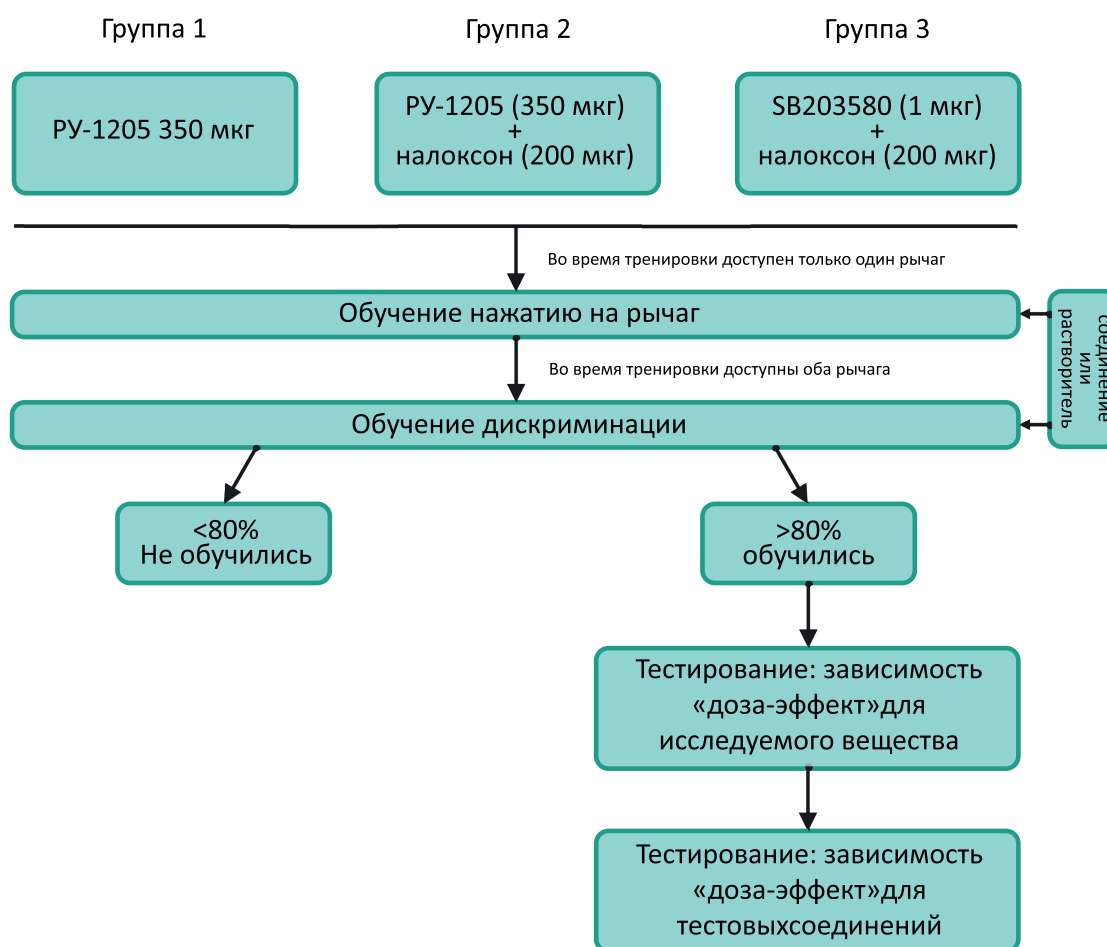


Рисунок 2 – Схема эксперимента по изучению дискриминативных стимульных свойств исследуемых соединений, включающая этапы тренировки и тестирования.

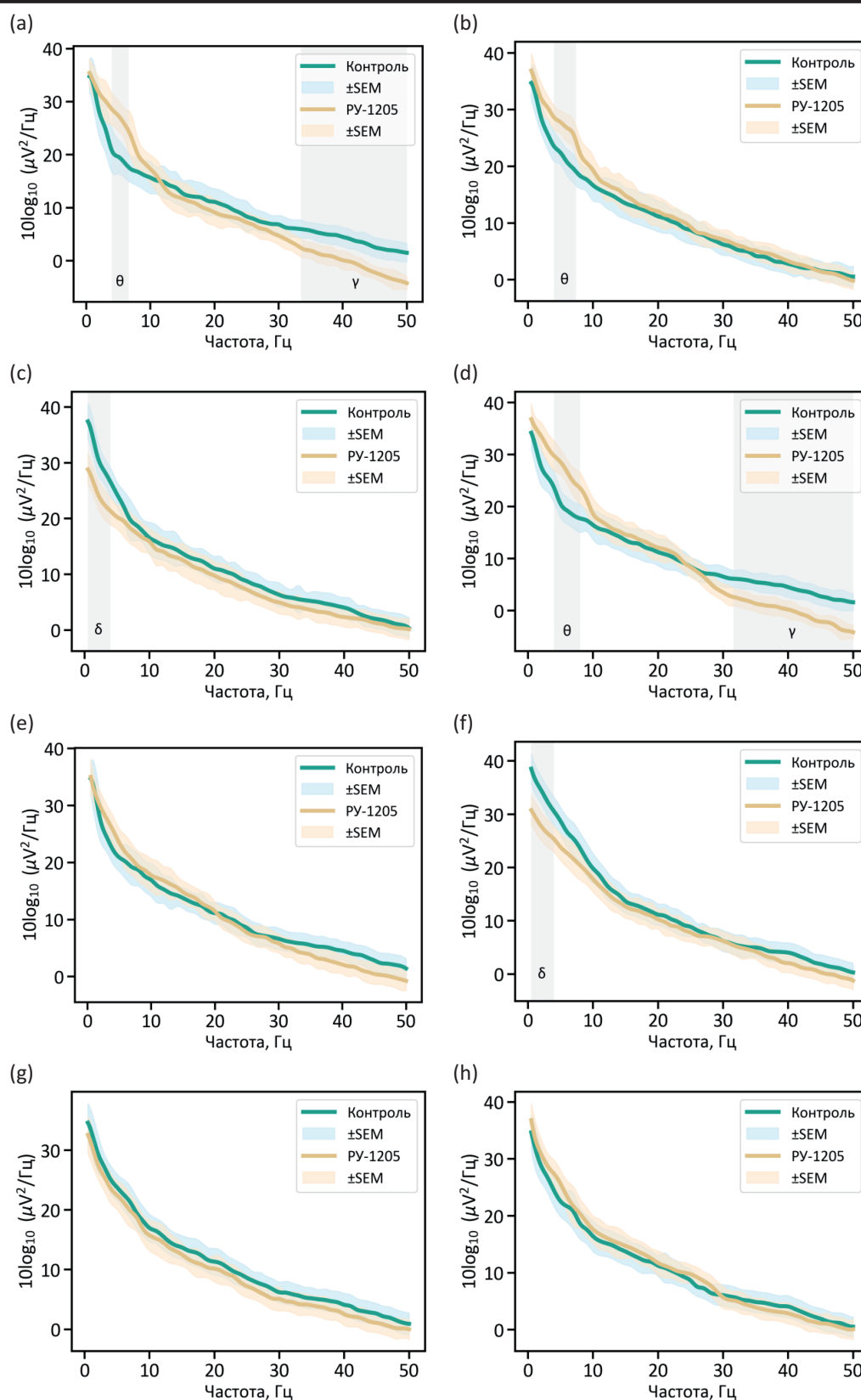


Рисунок 3 – Спектральная плотность мощности колебаний LFP-сигналов после введения соединения РУ-1205 (350 мкг, i.s.v.).

Примечание: (a) — фронтальное отведение (F); (b) — парietальное отведение (P); (c) — окципитальное отведение (O); (d) — медиальная префронтальная кора (mPFC); (e) — миндалина (Amy); (f) — гиппокамп (Hipp); (g) — прилежащее ядро (NAc); (h) — вентральная область покрышки (VTA). На каждом графике отображены значения $M \pm SEM$ для спектральной плотности мощности, серым цветом отмечены частотные диапазоны, где наблюдались статистически значимые отклонения показателей мощности относительно контроля ($p < 0,05$).

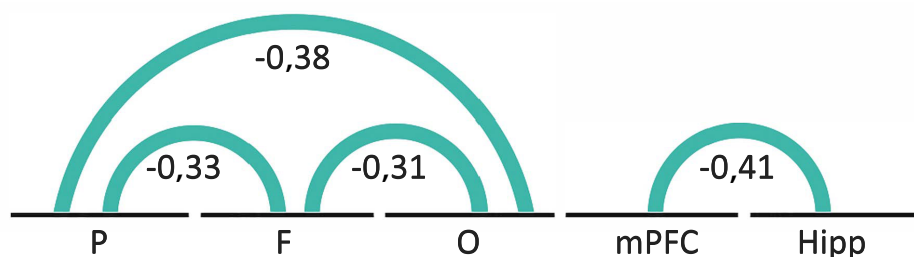


Рисунок 4 – Влияние соединения РУ-1205 на когерентность между LFP-сигналами в тета-диапазоне.

Примечание: На диаграмме отмечены связи (коэффициенты когерентности после z-преобразования Фишера), которые статистически значительно изменились после введения соединения РУ-1205 (350 мкг i.c.v.) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). F – фронтальное отведение; P – теменное отведение; O – затылочное отведение; mPFC – медиальная префронтальная кора; Hipp – гиппокамп.

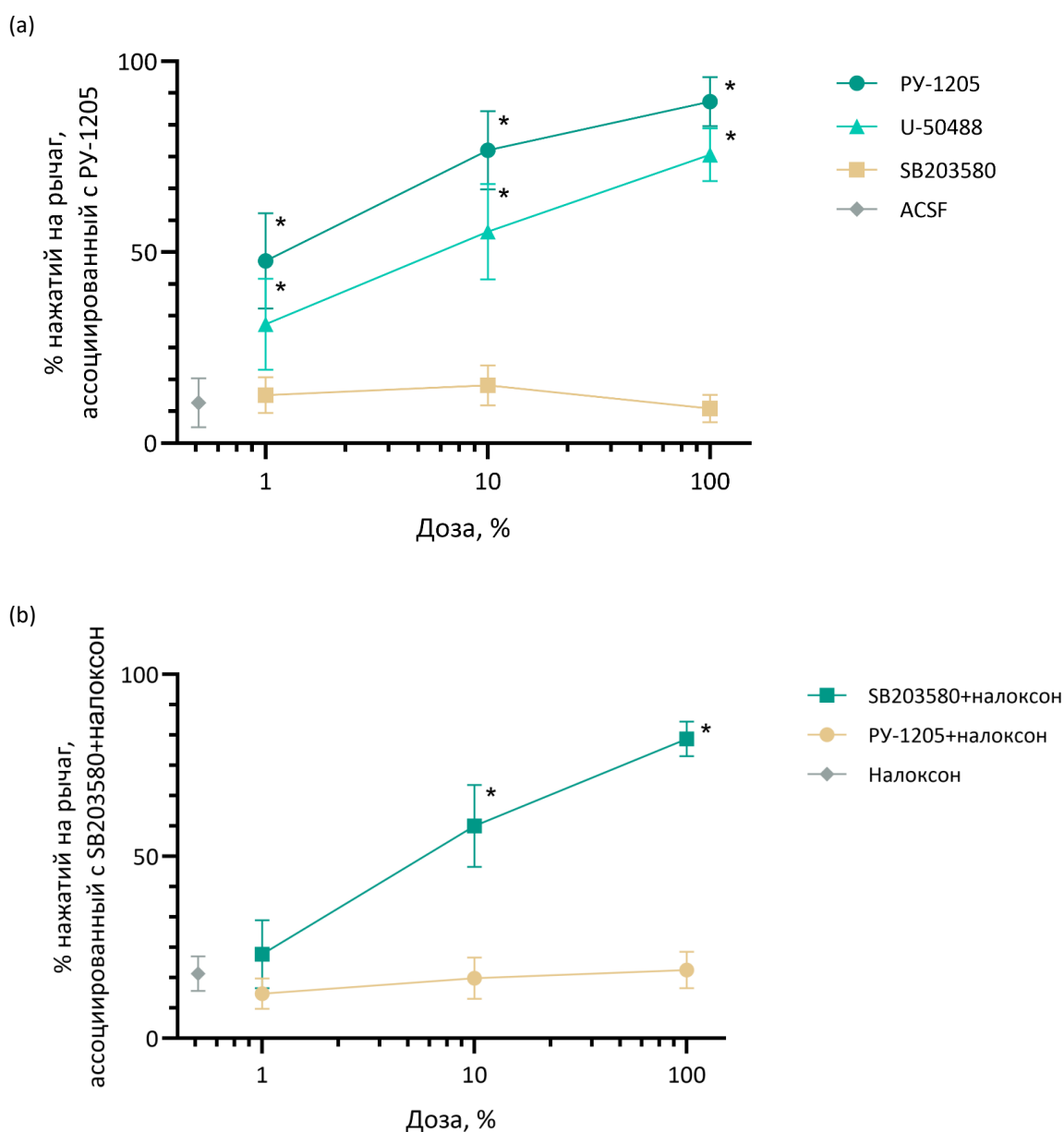


Рисунок 5 – Влияние исследуемых соединений на процент нажатий на верный рычаг в парадигме дискриминации стимула.

Примечание: (a) — реакция крыс на соединения РУ-1205, U-50488 и SB203580 после обучения различать РУ-1205 в дозе 350 мкг i.c.v.; (b) — реакция крыс на комбинации SB203580+налосон и РУ-1205+налосон, после обучения различать SB203580+налосон (1 мкг/200 мкг i.c.v.). Максимальные дозы каждого из тестовых веществ были взяты за 100%.

Данные представлены в виде $M \pm SD$, * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольным раствором.

Соединение РУ-1205 приводило к увеличению мощности тета-частотного компонента в медиальной префронтальной коре и подавлению гамма-колебаний (Рис. 3d). Также отмечалось уменьшение мощности колебаний в дельта-диапазоне в области гиппокампа. При этом в зоне миндалины, прилежащего ядра и вентральной области покрышки статистически значимых изменений не было установлено (Рис. 3f).

Далее проводилась оценка когерентности в тета-диапазоне частот для всех отведений. Соединение РУ-1205 снижало показатель когерентности для четырех пар электродов. Изменения, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$), представлены на рисунке 4.

Все крысы из первой группы обучились процедуре дискриминации за $18 \pm 3,0$ сеансов. В процессе анализа дискриминативных свойств соединения РУ-1205 на этапе тестирования был достигнут дискриминирующий эффект $89,44 \pm 6,45\%$, введение РУ-1205 дозозависимо увеличивало процент нажатий на активную педаль ($F_{2,060,16,48} = 208,1$, $p < 0,0001$). Соединение U-50488 частично замещало РУ-1205, крысы успешно распознавали соединение U-50488 с уровнем генерализации до $75,56 \pm 6,95\%$, при дозе 100 мкг, $55,34 \pm 12,52\%$ при дозе 10 мкг и $31,11 \pm 11,89\%$, для дозы 1 мкг ($F_{2,221,17,77} = 201,7$, $p < 0,0001$) (Рис. 5a).

Вторая группа животных за время обучения не достигла уровня дискриминации, превышающего порог.

Третья группа обучилась отличать соединение SB203580 в присутствии налоксона за $17,5 \pm 3,29$ дней. Достигнутый уровень дискриминации превысил 80% порог ($F_{2,105,14,74} = 245,7$, $p < 0,0001$). Однако эффект минимальной дозы (0,01 мкг) статистически значимо не отличался от контроля. В тесте на замещение соединение РУ-1205 в присутствии налоксона статистически значимо не изменяло процент нажатий на рычаг, ассоциированный с SB203580+налуксон, что говорит об отсутствии у соединения РУ-1205 дополнительной МАРК р38-ингибирующей активности (Рис. 5b).

ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие каппа-опиоидных агонистов на электроэнцефалографическую активность подробно изучено в исследованиях на животных и людях. Данный класс веществ вызывает ряд специфических изменений корковой активности, среди которых можно выделить характерное повышение мощности сигнала в диапазоне 4–8 Гц (усиление тета-активности) [8]. Фармако-ЭЭГ профиль сбалансированного каппа-опиоидного агониста U-50488 укладывается в картину депримирующего воздействия на ЦНС [18]. При изучении эффектов

соединения U-50488 на LFP-активность статистически значимые изменения выявлены в отведениях от прилежащего ядра (NAc) и вентральной области покрышки (VTA) — отделов системы внутреннего подкрепления, а также базо-латерального комплекса ядер миндалевидного тела (Amy), связанного с развитием аверсивных реакций и депрессии. Локализация и характер наблюдаемых изменений согласуется со спектральными коррелятами аверсивных эффектов. Тета-частота в префронтальной коре и областях лимбической системы (миндалевидном теле, гиппокампе) тесно связана со страхом и поведением избегания. Отмечается, что в периоды проявления страха подавляется гамма-активность в миндалине [19, 20], а также увеличивается мощность тета-частоты в системе mPFC-BLA [21]. Стресс может усиливать тета-волны в дорсальном гиппокампе (dHPC), BLA и миндалевидном теле, а также гамма-частоты в dHPC, BLA и инфраламбическом отделе медиальной префронтальной коры (IL) [22]. Исследования показали, что у людей с депрессией наблюдаются аномальные паттерны LFP в NAc [23]. На животных моделях тревоги в NAc наблюдалось увеличение мощности в диапазоне тета-частот (4–12 Гц) [24]. Исходя из этого можно полагать, что ранее неизученные эффекты вещества РУ-1205 могут быть выявлены путем анализа изменений биоэлектрической активности мозга.

Соединение РУ-1205 не вызывало значимых изменений LFP-сигналов в NAc, VTA [25] и Amy [26], что согласуется с данными об отсутствии у него дисфорических и депримирующих свойств в исследованиях *in vivo* [11, 27]. Отклонения спектральных характеристик сигналов с отведений F, P, mPFC и Hipp в группе животных, получавших соединение РУ-1205 корреспондируют с отклонениями, которые фиксировались после введения U-50488. Некоторые из этих изменений потенциально могут рассматриваться в качестве LFP-маркеров аналгетических эффектов изученных каппа-опиоидных агонистов. Например, сообщается, что гамма-волны ЭЭГ сопряжены с процессом ноцицепции, наблюдается существенное усиление гамма-активности на фоне действующего болевого стимула [28]. Также получены данные, что облегчение хронической боли сопровождается увеличением мощности тета-частот по фронто-медиальным отведениям в ЭЭГ исследованиях на людях [29].

Следующим этапом настоящего исследования явилось изучение когерентности — меры синхронности между двумя LFP-сигналами. В ранее выполненных экспериментах после введения U-50488 наблюдались выраженные изменения фазовой синхронизации [18]. Установлено снижение когерентности между сигналами с корковых электродов, а также префронтальной коры,

гиппокампа, прилежащего ядра и вентральной области покрышки (подобные эффекты выявляются при депрессии и когнитивных нарушениях, наблюдаются при использовании опиоидных анальгетиков). При этом установлен рост коннективности с областью миндалевидного тела (характерный признак аверсивного действия и проявления стрессовой реакции) [18]. Известно, что миндалевидное тело и гиппокамп участвуют в восприятии боли и формировании негативного настроения [30]. В состоянии страха наблюдается синхронизация тета-колебаний базолатеральной миндалины, гиппокампа и медиальной префронтальной коры, что, как полагают, лежит в основе реакции на аверсивные стимулы [19]. Likhtik и соавторы также пришли к выводу, что синхронизация mPFC и BLA является ключевым фактором анксиогенеза [21]. Примечательно, что морфин ослаблял тета-активность и усиливал гамма-активность в NAc, а также повышал значения когерентности между NAc и VTA [31, 32], при этом для соединения U-50488 получены противоположные эффекты [18]. Следовательно, перечисленные изменения синхронизации могут представлять собой электрофизиологические признаки эйфорического-дисфорического действия веществ.

Соединение RU-1205 не вызывало полного спектра эффектов, подобного U-50488, однако, приводило лишь к изменениям кортикальной коннективности, а также снижало когерентность между префронтальной корой и гиппокампом. Полученные результаты могут быть связаны как с анальгетическим действием соединения RU-1205, так и с потенциальными когнитивными нарушениями. Так, было показано, что нарушение гиппокампально-префронтальной коннективности приводит к ухудшению рабочей памяти [33], что согласуется с наличием подобного побочного эффекта у каппа-опиоидных агонистов [34]. Для соединения RU-1205 не установлено электрофизиологических признаков аверсивного действия. При этом показано, что механизм развития аверсивных реакций (депрессия, седация, дисфория и др.) каппа-опиоидных агонистов связан с передачей внутриклеточного сигнала по бета-аррестинному пути и активацией p38 MAP-киназы. Профиль активности соединения RU-1205 может объясняться функциональной активностью (то есть, лиганд-зависимой селективностью в отношении внутриклеточных путей передачи сигнала) [35, 36], либо двойной активностью (активация каппа-опиоидных рецепторов и блокирование MAPK p38). Для проверки наличия p38-ингибирующей активности у соединения RU-1205 была использована парадигма дискриминации стимула.

Полученные результаты позволили заключить, что соединение RU-1205 не обладает значительным

сходством с фармакологическим действием вещества SB203580, при этом имеет высокую степень сродства с веществом U-50488. Животные не способны дифференцировать эффекты соединения RU-1205 в присутствии налоксона, из чего можно заключить, что изучаемое вещество не проявляет субъективно-воспринимаемой опытным животным внеаргетной активности.

Электрофизиологический подход представляет собой ценный инструмент для понимания того, как вещества с опиоидной активностью влияют на рецепторный сигналинг и такие физиологические процессы как боль, дыхание, развитие зависимости и другие [37]. A. Gills и соавт. провели глубокий сравнительный анализ лигандов рецепторов, ассоциированных с G-белком, придя к выводу, что фармакологические свойства молекул со смещенным агонизмом определяются не только степенью дисбаланса в активации пострецепторных каскадов, но и иными факторами [38]. Некоторые эффекты смещенных агонистов лучше объясняются не данными биохимических тестов, а в большей мере зависят от рецепторной эффективности лигандов. Birdsong и соавторы также подчеркивают важность применения различных подходов (и особенно электрофизиологического) в изучении функциональной селективности [37]. Наше исследование было ограничено поиском изменений, которые не являются прямыми индикаторами активности вторичных мессенджеров. Однако этот недостаток компенсируется большей универсальностью, поскольку применяемый подход позволяет косвенно оценивать разнообразные биохимические процессы, которые находят отражение в функциональной активности мозга и поведении.

Ограничения исследования

Настоящая работа характеризуется рядом методологических ограничений. Эксперименты выполнены на взрослых самцах крыс, что может ограничивать экстраполяцию полученных данных на самок. Регистрация биоэлектрической активности проводилась спустя фиксированный 30-минутный интервал после однократного внутримозгового введения RU-1205, без отслеживания более ранних и поздних временных точек. Спектральный анализ осуществлялся в стандартном электроэнцефалографическом диапазоне до 50 Гц, не учитывая высокочастотные компоненты, потенциально информативные для оценки синаптической активности. Исследование сосредоточено на ограниченном наборе кортикальных и лимбических структур и не охватывает второстепенные области, участвующие в опиоидном сигналинге. Интрацеребровентрикулярный путь введения обеспечивает прямое воздействие на

мозг и позволяет получить более контролируемые экспериментальные условия, хотя имеет меньшую клиническую релевантность, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было установлено, что по сравнению с селективным капта-опиоидным агонистом U-50488 соединение РУ-1205 вызывает менее выраженные изменения LFP-активности без признаков активации бета-

аррестинового пути и развития аверсивных эффектов, которые могут быть зафиксированы в форме ряда электрофизиологических паттернов. Электрофизиологические эффекты соединения РУ-1205 ограничивались корковыми отведениями, гиппокампом и префронтальной корой. Отсутствие поведенческих признаков р38-ингибирующей активности соединения РУ-1205 подтверждено в модели дискриминации стимула, что свидетельствует об актуальности изучения функциональной селективности или смещенного агонизма в дальнейших исследованиях.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). К.Ю. Калитин — постановка задач, анализ научной и методической литературы, обработка данных, написание и редактирование статьи; О.Ю. Муха — сбор данных, обработка данных, написание, редактирование и оформление текста рукописи; А.А. Спасов — критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания, финальное утверждение рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cahill C.M., Taylor A.M., Cook C., Ong E., Morón J.A., Evans C.J. Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion? // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 253. DOI: 10.3389/fphar.2014.00253
2. Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Спасов А.А., Сухов А.Г., Анисимова В.А., Матухно А.Е. ГАМКергический механизм противосудорожного эффекта соединения РУ-1205 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2017. – Т. 164, № 11. – С. 582–588. EDN: YUFKHF
3. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Сухов А.Г., Вислобоков А.И., Анисимова В.А., Матухно А.Е. Противосудорожная и мембранотропная активность соединения РУ-1205 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2017. – Т. 80, № 9. – С. 28–34. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-28-34
4. van Wijk B.C.M., de Bie R.M.A., Beudel M. A systematic review of local field potential physiомarkers in Parkinson's disease: from clinical correlations to adaptive deep brain stimulation algorithms // *Journal of neurology*. – 2023. – Vol. 270, No. 2. – P. 1162–1177. DOI: 10.1007/s00415-022-11388-1
5. Мельникова Т.С., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика межполушарных связей симметричных корковых зон по данным когерентного анализа ЭЭГ у фармакорезистентных больных депрессивными расстройствами при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № 2. – С. 2–8. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.73.85.001
6. Ona G., Sampedro F., Romero S., Valle M., Camacho V., Migliorelli C., Mañanas M.Á., Antonijuan R.M., Puentes M., Coimbra J., Ballester M.R., Garrido M., Riba J. The Kappa Opioid Receptor and the Sleep of Reason: Cortico-Subcortical Imbalance Following Salvinorin-A // *The international journal of neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 25, No. 1. – P. 54–63. DOI: 10.1093/ijnp/pyab063
7. Simón-Arceo K., González-Trujano M.E., Coffeen U., Fernández-Mas R., Mercado F., Almanza A., Contreras B., Jaimes O., Pellicer F. Neuropathic and inflammatory antinociceptive effects and electrocortical changes produced by Salvia divinorum in rats // *Journal of ethnopharmacology*. – 2017. – Vol. 206. – P. 115–124. DOI: 10.1016/j.jep.2017.05.016
8. Tortella F.C., Rose J., Robles L., Moreton J.E., Hughes J., Hunter J.C. EEG spectral analysis of the neuroprotective kappa opioids enadoline and PD117302 // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 1997. – Vol. 282, No. 1. – P. 286–293.
9. Cahill C.M., Taylor A.M., Cook C., Ong E., Morón J.A., Evans C.J. Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion? // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 253. DOI: 10.3389/fphar.2014.00253
10. Crowley N.A., Kash T.L. Kappa opioid receptor signaling in the brain: Circuitry and implications for treatment // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2015. – Vol. 62. – P. 51–60. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.01.001
11. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Y., Eliseeva N.V., Semenova Y.V., Dravolina O.A., Vasiliev P.M., Anisimova V.A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties

- of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205 // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, No. 3 – P. 59–65. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.54558
12. Гречко О.Ю., Спасов А.А., Калитин К.Ю., Жуковская О.Н., Анисимова В.А. Судорожный порог, феномен «отдачи» и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2016. – Т. 79, № 12. – С. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6
 13. Zan G.Y., Wang Q., Wang Y.J., Chen J.C., Wu X., Yang C.H., Chai J.R., Li M., Liu Y., Hu X.W., Shu X.H., Liu J.G. p38 mitogen-activated protein kinase activation in amygdala mediates kappa opioid receptor agonist U50,488H-induced conditioned place aversion // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 320. – P. 122–128. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.052
 14. Храмов А.Е., Фролов Н.С., Максименко В.А., Куркин С.А., Казанцев В.Б., Писарчик А.Н. Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции // *Успехи физических наук*. – 2021. – Т. 191, № 6. – С. 614–650. DOI: 10.3367/UFNe.2020.06.038807
 15. Colpaert F.C. Drug Discrimination: Methods of Manipulation, Measurement, and Analysis. In: Bozarth, M.A. (eds) *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. Springer, New York, NY. – 1987. DOI: 10.1007/978-1-4612-4812-5_17
 16. Lee J.Y., Choi M.J., Choe E.S., Lee Y.J., Seo J.W., Yoon S.S. Differential discriminative-stimulus effects of cigarette smoke condensate and nicotine in nicotine-discriminating rats // *Behavioural Brain Research*. – 2016. – Vol. 306. – P. 197–201. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.03.029
 17. Manvich D.F., Webster K.A., Foster S.L., Farrell M.S., Ritchie J.C., Porter J.H., Weinshenker D. The DREADD agonist clozapine N-oxide (CNO) is reverse-metabolized to clozapine and produces clozapine-like interoceptive stimulus effects in rats and mice // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 3840. DOI: 10.1038/s41598-018-22116-z
 18. Kalitin K.Y., Spasov A.A., Mukha O.Y. Aversion-related effects of kappa-opioid agonist U-50488 on neural activity and functional connectivity between amygdala, ventral tegmental area, prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens // *Research Results in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 9, No. 4. – P. 21–29. DOI: 10.18413/rrpharmacology.9.10051
 19. Stujenske J.M., Likhtik E., Topiwala M.A., Gordon J.A. Fear and safety engage competing patterns of theta-gamma coupling in the basolateral amygdala // *Neuron*. – 2014. – Vol. 83, No. 4. – P. 919–933. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.026
 20. Courtin J., Karalis N., Gonzalez-Campo C., Wurtz H., Herry C. Persistence of amygdala gamma oscillations during extinction learning predicts spontaneous fear recovery // *Neurobiology of learning and memory*. – 2014. – Vol. 113. – P. 82–89. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.09.015
 21. Likhtik E., Stujenske J.M., Topiwala M.A., Harris A.Z., Gordon J.A. Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety – *Nature neuroscience*. – 2014. – Vol. 17, No. 1. – P. 106–113. DOI: 10.1038/nn.3582
 22. Merino E., Raya-Salom D., Teruel-Martí V., Adell A., Cervera-Ferri A., Martínez-Ricós J. Effects of Acute Stress on the Oscillatory Activity of the Hippocampus-Amygdala-Prefrontal Cortex Network // *Neuroscience*. – 2021. – Vol. 476. – P. 72–89. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.09.009
 23. Zhou H., Zhu J., Jia J., Xiang W., Peng H., Zhang Y., Liu B., Mu Y., Lu Y. The antidepressant effect of nucleus accumbens deep brain stimulation is mediated by parvalbumin-positive interneurons in the dorsal dentate gyrus // *Neurobiology of stress*. – 2022. – Vol. 21. – P. 100492. DOI: 10.1016/j.ynstr.2022.100492
 24. Okonogi T., Sasaki T. Theta-Range Oscillations in Stress-Induced Mental Disorders as an Oscillotherapeutic Target // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – P. 698753. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.698753
 25. Ploski J.E., Vaidya V.A. The neurocircuitry of posttraumatic stress disorder and major depression: Insights into overlapping and distinct circuit dysfunction—A tribute to Ron Duman // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 90, No. 2. – P. 109–117. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.04.009
 26. Drevets W.C. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 985, No. 1. – P. 420–444. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07098.x
 27. Voruganti L.P., Awad A.G. Is neuroleptic dysphoria a variant of drug-induced extrapyramidal side effects? // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 49, No. 5. – P. 285–289. DOI: 10.1177/070674370404900502
 28. Wang J., Li D., Li X., Liu F.Y., Xing G.G., Cai J., Wan Y. Phase-amplitude coupling between θ and γ oscillations during nociception in rat electroencephalography // *Neuroscience letters*. – 2011. – Vol. 499, No. 2. – P. 84–87. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.037
 29. Rustamov N., Wilson E.A., Fogarty A.E., Crock L.W., Leuthardt E.C., Haroutounian S. Relief of chronic pain associated with increase in midline frontal theta power // *Pain reports*. – 2022. – Vol. 7, No. 6. – P. e1040. DOI: 10.1097/PR9.0000000000001040
 30. Xiao Z., Martinez E., Kulkarni P.M., Zhang Q., Hou Q., Rosenberg D., Talay R., Shalot L., Zhou H., Wang J., Chen Z.S. Cortical Pain Processing in the Rat Anterior Cingulate Cortex and Primary Somatosensory Cortex // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 165. DOI: 10.3389/fncel.2019.00165
 31. Reakkamnuan C., Cheaha D., Kumarnsit E. Nucleus accumbens local field potential power spectrums, phase-amplitude couplings and coherences following morphine treatment // *Acta neurobiologiae experimentalis*. – 2017. – Vol. 77, No. 3. – P. 214–224. DOI: 10.21307/ane-2017-055
 32. Ahmadi Soleimani S.M., Mohamadi M A H M.H., Raoufy M.R., Azizi H., Nasehi M., Zarrindast M.R. Acute morphine administration alters the power of local field potentials in mesolimbic pathway of freely moving rats: Involvement of dopamine receptors // *Neuroscience letters*. – 2018. – Vol. 686. – P. 168–174. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.016
 33. Wang G.W., Cai J.X. Disconnection of the hippocampal-prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats // *Behavioural brain research*. – 2006. – Vol. 175, No. 2. – P. 329–336. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.09.002
 34. McDaniel K.L., Mundy W.R., Tilson H.A. Microinjection of dynorphin into the hippocampus impairs spatial learning in rats // *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 1990. – Vol. 35, No. 2. – P. 429–435. DOI: 10.1016/0091-3057(90)90180-p

35. Smith J.S., Lefkowitz R.J., Rajagopal S. Biased signalling: from simple switches to allosteric microprocessors // Nature reviews. Drug discovery. – 2018. – Vol. 17, No. 4. – P. 243–260. DOI: 10.1038/nrd.2017.229
36. 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. – Т. 11, № 5. – С. 432–442. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-432-442
37. Birdsong W.T., Williams J.T. Recent progress in opioid research from an electrophysiological perspective // Molecular pharmacology. – 2020. – Vol. 98, No. 4. – P. 401–409. DOI: 10.1124/mol.119.119040
38. Gillis A., Gondin A.B., Kliewer A., Sanchez J., Lim H.D., Alamein C., Manandhar P., Santiago M., Fritzwanker S., Schmiedel F., Katte T.A. Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists // Science Signaling. – 2020. – Vol. 13, No. 625. – P. eaaz3140. DOI: 10.1126/scisignal.aaz3140

АВТОРЫ

Калитин Константин Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0079-853X. E-mail: kkonst8@ya.ru

Муха Ольга Юрьевна – соискатель кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных

средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0429-905X. E-mail: olay.myha14@gmail.com

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; руководитель отдела фармакологии и биоинформатики НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-7185-4826. E-mail: aaspasov@volgmed.ru