

## **ПРОБЛЕМА ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ЭФФЕКТОВ АГОНИСТОВ КАППА-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ С ЖИВОТНЫХ НА ЧЕЛОВЕКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

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

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации  
195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4*

### ***Резюме***

В работе проведен анализ данных литературы по проблеме экстраполяции эффектов агонистов каппа-опиоидных рецепторов с животных моделей на человека. Проанализировано 74 публикации за период с 1967 по 2025 гг., из которых 54 были изданы с 2010 по 2025 гг.

Обнаружено, что структурно-функциональные различия каппа-опиоидной нейромедиаторной системы, фармакодинамические параметры лиганд-рецепторного взаимодействия, функциональная селективность, скорость обменных процессов определяют дивергенцию эффектов и сложность адекватного переноса экспериментальных данных на человека. Экстраполяция результатов осложняется и тем, что многие эффекты агонистов каппа-опиоидных рецепторов, включая психотропные, крайне трудно моделировать на животных моделях.

Показано, что в доклинической оценке важно внедрение технологии гуманизации животных, экспрессирующих человеческие варианты КОР, с последующим проведением сравнительных исследований на приматах, чья опиоидная система филогенетически ближе к человеческой. Кроме этого, необходим учет не только фармакодинамических характеристик соединения и его проникающей способности через ГЭБ. Важным аспектом служит степень связывания с белками, особенности метаболизма у разных видов животных, при изучении фармакокинетики агонистов КОР – выбор матрицы (цельная кровь, плазма или сыворотка).

Установлено, что комбинирование экспериментальных (биометрических с введением поправочных коэффициентов) и вычислительных методов экстраполяции (физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование) является ключевой стратегией для корректного переноса эффектов агонистов КОР в клиническую практику. Молекулярная визуализация позволяет существенно скорректировать прогнозные значения доз для клинических испытаний.

**Ключевые слова:** агонисты каппа-опиоидных рецепторов, релевантные животные модели, психотропное действие, межвидовые различия, экстраполяция эффектов агонистов каппа-опиоидных рецепторов

**Для корреспонденции:**

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

## **THE PROBLEM OF EXTRAPOLATING THE EFFECTS OF KAPPA OPIOID RECEPTOR AGONISTS FROM ANIMALS TO HUMANS (LITERARY REVIEW)**

Subbotina S.N., Shcherbinina K.E., Yudin M.A., Nikiforov A.S.

*Federal State Budgetary Institution "State Research Testing Institute of Military  
Medicine" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg  
195043, St Petersburg, st. Lesoparkovaya, 4*

### **Abstract**

The paper analyzes the literature data on the problem of extrapolating the effects of kappa-opioid receptor agonists from animal models to humans. 74 publications were analyzed from 1967 to 2025, of which 54 were published from 2010 to 2025 years.

It was found that structural and functional differences of the kappa-opioid neurotransmitter system the pharmacodynamics parameters of the ligand-receptor interaction functional selectivity and the rate of metabolic processes determine the divergence of effects and the difficulty of adequately transferring experimental data

to humans. The extrapolation of the results is complicated by the fact that many effects of kappa-opioid receptor agonists including psychotropic ones are extremely difficult to simulate in animals models.

Demonstrated that in the preclinical assessment it is important to introduce technology for humanizing animals expressing human KOR variants, followed by comparative studies on primates whose opioid system is phylogenetically closer to humans. In addition, it is necessary to take into account not only the pharmacodynamics characteristics of the compound and its penetrating ability through the BBB. An important aspect is the degree of protein binding the peculiarities of metabolism in different animal species and the choice of matrix (whole blood, plasma or serum) when studying the pharmacokinetics of KOR agonists.

It has been established that the combination of experimental (biometric with the introduction of correction coefficients) and computational extrapolation methods (physiologically based pharmacokinetic modelling) is a key strategy for the correct transfer of the effects of KOR agonists into clinical practice. Molecular imaging makes it possible to significantly correct the predicted dose values for clinical trials.

**Keywords:** kappa-opioid receptor agonists, relevant animal models, psychotropic effect, interspecific differences, extrapolation of the effects of kappa-opioid receptor agonist.

## **Введение**

### *Перспективы и проблемы терапевтического применения агонистов КОР*

Агонисты каппа-опиоидных рецепторов (КОР) представляют собой класс химических соединений с уникальным профилем действия. Терапевтическая активность агонистов КОР обуславливается анальгетическим [1], противоаддиктивным [2], нейропротекторным [3], анксиолитическим [4], противозудным [5] и противовоспалительным действием [6].

Высокая анальгетическая активность агонистов КОР послужила основой для разработки нового поколения обезболивающих препаратов [7, 8].

В сравнении с агонистами  $\mu$ -опиоидных рецепторов (МОР), агонисты КОР отличаются низким аддиктивным потенциалом, отсутствием угнетающего влияния на дыхание и реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Отсутствие аддиктивного действия агонистов КОР заключается в подавлении системы вознаграждения и снижении стресс-индуцированного рецидива. Установлено, что блокада дофаминового выброса в мезолимбической области вентральной покрышки (NAc, VTA) приводит к ослаблению позитивного подкрепления и снижению мотивации к приему наркотиков. На примере U-50488 показано, что агонисты КОР подавляют поисковое поведение у крыс и снижают самоадминистрирование кокаина в долгосрочной перспективе [10, 11]. В работе [12] продемонстрировано, что CR845 (дифеликефалин) обладает не только выраженным анальгетическим и противозудным действием, но и не имеет потенциала к развитию его злоупотребления. Доказано, что налфурафин (10 мкг/кг) способствует значительному снижению потребления алкоголя у крыс и подавлению рецидива после абстиненции [13].

Помимо антиноцицептивного и противоаддиктивного действия агонисты КОР обладают нейропротективной активностью, которая связана с уменьшением эксайтотоксичности на моделях ишемии [14], положительным миелинизирующим эффектом [15] и подавлением избытка активности микроглии при болезни Альцгеймера [16]. Противозудная активность налфурафина в сочетании с низким аддиктивным потенциалом и отсутствием влияния на респираторную функцию позволила одобрить этот препарат для медицинского применения в Японии [5].

Агонисты КОР обладают выраженными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, действуя через центральные и периферические механизмы: подавление провоспалительных цитокинов (снижение уровней TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  через ингибирование NF- $\kappa$ B [6], угнетение активации NLRP3-инфламмосомы); противодействие нейрогенному воспалению (блокирование выброса субстанции P из сенсорных нейронов,

снижение экспрессии COX-2 и синтеза простагландинов); контроль микроглиального окружения (уменьшение выработки реактивных форм кислорода). Так, на модели ревматоидного артрита доказан эффект U-50488 по уменьшению отека суставов и деструкции хряща у мышей [17]. На модели колита установлено противовоспалительное действие PR-38 (аналога сальванорина А) [14].

Развитие побочных эффектов для наиболее активных агонистов КОР, такие как седация, дисфория, депрессия, аффективные расстройства, моторная дискоординация и галлюцинации, ограничивают их широкое внедрение в медицинскую практику [18, 19, 20, 21].

Анализ фармакодинамики агонистов КОР свидетельствует, что их анальгетическое действие связано с активацией G-белок зависимых калиевых каналов ( $G\alpha_i$ ) через аденилатциклазный механизм, блокированием кальциевых каналов ( $G\beta_\gamma$ ) и, как следствие, деполяризацией клеточной мембраны, приводящей к снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата) [16, 22]. Проявление психотропного действия обусловлено активацией  $\beta$ -аррестинового пути в ГАМК-ергических нейронах прилегающего ядра коры головного мозга и гиппокампа, а также в дофаминергических нейронах вентральной покрышки [18]. Эти механизмы лежат в основе нарушения G-белковой сигнализации, фосфорилирования и активации митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MARK), что приводит к транслокации гена SERT и развитию дисфории [23]. Показано, что нейро-фармакологический профиль того или иного агониста КОР сопряжен с функциональной селективностью либо в пользу активации G-белок-, либо  $\beta$ -аррестин-специфических сигнальных событий. Кроме того, активация КОР приводит к устойчивому дисбалансу сопряженных дофаминергической, ГАМК-ергической и адренергической нейромедиаторных систем, что может обуславливать специфичность проявлений психотропного действия агонистов КОР [24]. Так, активация  $\kappa$ -опиоидной системы снижает мезокортиколимбическую дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию и, таким

образом, опосредует развитие отрицательных эмоций [25]. Этот факт находит широкое клиническое подтверждение, так как эффект агонистов КОР (циклазоцина, пентазоцина, энадолина, спирадолина, сальвинорина) субъективно воспринимается как авersive и характеризуется развитием дисфории, депрессии, тревоги и психотических расстройств [26, 27, 28].

В настоящее время для медицинской практики актуальной задачей является поиск более безопасных обезболивающих средств с каппа-опиоидной активностью [29]. Как показывает анализ литературы, его основные направления сосредоточены на разработке анальгетиков, обладающих только периферическим действием (низко липофильные соединения и высоко молекулярные вещества, характеризующиеся низкой способностью проникать через ГЭБ), и функционально селективных соединений, реализующих действие через G-белковый сигнальный путь, не оказывая влияния на  $\beta$ -аррестиную сигнализацию [7, 30, 31]. Перспективы использования периферических агонистов КОР продемонстрированы в работе [32], где на примере агониста КОР IC1 204,448, не проникающего через ГЭБ, показана взаимомодулирующая способность центральной и периферической частей эндогенной опиоидной системы: активация КОР на уровне ЖКТ способствовала изменению сенситизации КОР в ЦНС.

Столь разнообразные особенности фармакодинамики агонистов КОР и плеiotропность эффектов определяют сложности адекватного переноса экспериментальных данных на человека. Экстраполяция результатов осложняется тем, что многие эффекты агонистов КОР, включая психотические, крайне сложно моделировать на животных. Например, изучение галлюциноген-подобного действия с применением в качестве моделей лабораторных биообъектов осложнено ввиду трудности объективной оценки у животных переживаемых психотических эффектов и сопровождаемых ими состояний. Как показали исследования Carlezon (2006), даже при успешном воспроизведении основных фармакодинамических эффектов в доклинических исследованиях, предсказать весь спектр возможных реакций у человека

остается проблематичным [33]. Отсутствие психометрических шкал и валидных биомаркеров для мониторинга терапевтического ответа дополнительно влечет за собой низкую эффективность прогноза эквивалентных доз для человека. Кроме того, ведущая сенсорная система человека – зрительная, тогда как у грызунов в высшей степени развиты обонятельные и соматосенсорные способности, что обосновывает необходимость включения в доклинические исследования не только несколько видов животных, но и анализ конкретных форм их поведения, предсказывающих возможные психотические реакции у человека [34]. Актуальность поиска наиболее пригодных моделей, воспроизводящих эффекты агонистов КОР, сопряжена и с отсутствием в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» соответствующих методик или указаний по пригодным для этих целей тест-системам [35].

Таким образом, разработка путей и принципов экстраполяции эффектов агонистов КОР с животных на человека является чрезвычайно трудной задачей, а ее сложность определяется, прежде всего, уровнем развития высшей нервной деятельности (межвидовыми различиями структурно-функционального представительства рецепторов и клеточной дифференцировкой), скоростью обменных процессов, и, соответственно, кинетикой распределения и выведения веществ.

Вышесказанное определило **цель исследования**, которая заключалась в анализе и обобщении данных литературы по проблеме экстраполяции эффектов агонистов каппа-опиоидных рецепторов с животных моделей на человека.

**Материалы и методы.** Данный обзор основывается на публикациях отечественных и зарубежных исследователей. Поиск литературы осуществляли с использованием баз данных Pubmed, Scopus, Web of Science, MedLine, РИНЦ и eLIBRARY. Всего проанализировано 74 публикации за период с 1967 по 2025 гг., из которых 28 изданы с 2010 по 2019 гг. и 26 с 2020 по 2025 гг.

## Результаты

*Межвидовые различия локализации и функционирования каппа-опиоидной нейромедиаторной системы.*

На молекулярном уровне существенное препятствие для точного переноса данных представляет видовая вариабельность структуры и распределения КОР. Установлено, что даже незначительные различия в аминокислотной последовательности рецепторов значительно изменяют аффинитет лигандов и степень активации внутриклеточных сигнальных путей. Так, в работе Wallisch и соавторов (2007) показано, что характер взаимодействия агонистов с рецепторами и вызываемые ими реакции вариабельны у разных видов млекопитающих (крысы, морские свинки, человек), что связано с различным представительством подтипов опиоидных рецепторов в ЦНС и особенностями их экспрессии [36].

Различия в плотности распределения и связывании опиоидных рецепторов с экзогенными лигандами были прослежены на примере мю- и дельта-опиоидных рецепторов у мышей и приматов еще в 1980-е гг., при этом показано, что наиболее высокая плотность опиоидных рецепторов в головном мозге у грызунов [37, 38]. КОР у грызунов (крыс и мышей) широко представлены в неокортексе, включая сенсорные, моторные и лимбические области. У мышей КОР-мРНК интенсивно экспрессируется в префронтальной, сенсорной и поясной коре [39]. У крыс высокая плотность КОР выявлена в энторинальной и поясной коре, тогда как в подкорковых структурах их уровень сопоставим с приматами [40]. У морских свинок КОР широко представлены в мозжечке, что не характерно для других видов. По данным автораддиографических исследований [38] плотность КОР в корковом слое у грызунов в 2–3 раза выше, чем у приматов. У людей, в отличие от грызунов, КОР преимущественно локализованы в подкорковых структурах: наибольшая плотность отмечается в полосатом и миндалевидном теле, стриатуме, гипоталамусе, гиппокампе и таламусе [41]. У нечеловекообразных приматов распределение ближе к человеческому, но с некоторыми отличиями: КОР

превалируют в префронтальной коре по сравнению с грызунами, а в стриатуме и амигдале плотность рецепторов сопоставима с человеком. В работе [42] отмечается, что наибольшая плотность КОР у приматов наблюдается в поясной коре и полосатом теле, у человека – в миндалевидном теле, наименьшая – в таламусе. Это коррелирует со схожими когнитивными эффектами агонистов КОР (нарушение исполнительных функций), а также стресс-индуцированными реакциями (регуляция мотивации) в ответ на воздействие агонистов у приматов и человека в сравнении с грызунами [43].

Убедительные данные о связи локализации КОР со спецификой поведенческих реакций на примере сальвинорина А представлены в исследовании [44]. Показано, что применение лиганда у крыс вызывало двигательную заторможенность, депрессивное поведение и отвращение к месту. У людей препарат вызывал дисфорию, тревогу, а у лиц, ранее употреблявших галлюциногенные препараты, выраженные галлюцинации и деперсонализацию без отвращения и дисфории.

На специфику поведенческих реакций важное влияние оказывают и функциональные особенности каппа-опиоидной нейромедиации, в частности, различия в G-белковом сопряжении и интернализации рецепторов. Несмотря на то, что у грызунов и крупных млекопитающих связывание лигандов осуществляется преимущественно посредством  $G\alpha i/o$  белков, у приматов на 30-40 % более выражено подавление цАМФ [45] и активация  $\beta$ -аррестин-2-зависимых путей [31]. Напротив, у грызунов под действием агонистов КОР отмечено выраженное ингибирование кальциевых каналов (N-типа) и подавление рекрутинга GRK3 (киназы, ответственной за десенситизацию). Различия в паттернах интернализации рецепторов после связывания с лигандом обусловлены быстрой клатрин-зависимой интернализацией с полной рециклизацией рецепторов у приматов против медленной интернализации с частичной деградацией рецепторов (до 40 %) у грызунов [46]. В работе [47] показано, что длительная активация КОР агонистом (-) U50,488H приводит к интернализации и подавлению активности человеческого каппа-опиоидного

рецептора, в то время как интернализации крысиного каппа-опиоидного рецептора не отмечали.

Регуляторные различия могут опосредоваться аминокислотными остатками: у приматов – Thr363/mTOR, у грызунов – Ser356/CaMKII $\alpha$ . Для приматов характерно фосфорилирование аминокислоты Thr363 в 3-й внутриклеточной петле, что активирует mTOR/S6K1-путь и связанное с ним антидепрессивное действие [48, 49]. У грызунов доминирует фосфорилирование аминокислоты Ser356, при этом запускается CaMKII $\alpha$ -зависимый путь метаболических процессов без участия  $\beta$ -аррестина, что объясняет анальгетическое действие в сочетании с быстрым развитием толерантности к воздействию опиоидами [31, 50].

#### *Межвидовые различия метаболизма*

Значимым аргументом точности прогноза служит метаболический профиль того или иного вида животного. Известно, что метаболизм у лабораторных животных существенно отличается от человеческого по ряду ключевых параметров: изоформный состав, каталитическая активность и экспрессия ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, скорость элиминации, особенности образования активных метаболитов. На доклинической стадии разработки лекарственных средств схожесть этих параметров с показателями человека имеет первостепенное значение. На сегодняшний день описано порядка 11000 белков системы CYP (семейство цитохрома P450), структурно тождественных у животных и человека, однако они различаются по сродству к субстрату, ингибированию, уровню экспрессии и/или кинетике, которые могут опосредовать межвидовые различия в фармакокинетике и фармакодинамике соединений.

В работе [51] приводится пример, наглядно демонстрирующий высокую вероятность ошибок при экстраполяции экспериментальных данных без учета метаболического профиля тест-системы. Так, при введении индуктора CYP2B мышам препарат оказался значительно менее токсичным за счет быстрой инактивации, сопряженной с высоким содержанием данного фермента

по сравнению с человеком, у которого его активность в несколько раз ниже. Исследования [52] наглядно показали, что такие соединения как U-47700 и трамадол демонстрируют принципиально разные токсикокинетические профили у свиней и человека в связи с различием изоформного состава.

Известно, что у человека и животных наиболее значимыми изоформами CYP450, участвующими в метаболизме опиоидов, в том числе агонистов КОР, являются CYP3A4 (человек) / CYP3A (грызуны), CYP2D6, а также CYP2C9, CYP2C19, которые вносят существенный вклад в окисление отдельных высокоселективных агонистов КОР [53, 54]. Наиболее релевантным видом с точки зрения схожести CYP-профиля, безусловно, являются приматы, у которых CYP3A4-подобные изоформы (CYP3A8 и CYP3A5) ближе к человеческим. CYP2D17, CYP2C, CYP1A2 и CYP2B6 также имеют высокую гомологию с ферментами человека, ввиду чего скорость метаболизма опиоидов у приматов близка к скорости метаболизма у человека [55]. Однако ввиду высокой стоимости этих биообъектов и этических ограничений, в качестве адекватной тест-системы могут выступать свиньи (мини-пиги), преимущество которых заключается не только в структурно-морфологической схожести ЦНС, но и метаболизме CYP450: инактивирующая активность CYP3A29 и CYP3A46 у свиней сопоставима с CYP3A4 у человека [56]. Использование собак в эксперименте, несмотря на функциональную схожесть CYP2D15 с человеческим CYP2D6, сопряжено с необходимостью учета пород, которые характеризуются различиями в метаболизме. Грызуны наименее подходящие в рассматриваемом контексте биообъекты. Так, CYP3A1/2 крысы и CYP3A11 мыши сильно отличаются от CYP3A4 человека, а CYP2D1-4 крысы не соответствует CYP2D6 человека, что требует осторожной интерпретации сравниваемых данных.

Вместе с тем, если исследование не предусматривает использование крупных животных, целесообразным представляется применение генетически модифицированных мышей, например, линии, нокаутные по КОР (КО), и трансгенные линии со схожей изоформой CYP450 (CYP3A4-

экспрессирующие линии). В настоящее время нокаутные мыши с делецией гена *Opk1* (*OPRK1<sup>-/-</sup>*) представляют собой инструмент для изучения специфических эффектов агонистов КОР. КО-мыши позволили установить, что многие эффекты каппа- опиоидов (анальгезия, дисфория, модуляция дофаминергической передачи) опосредованы через КОР [57]. Однако важно учитывать, что у мышей по сравнению с приматами менее выражены аверсивные эффекты агонистов КОР, что может быть связано с различиями в распределении рецепторов и особенностях сигнальных каскадов. Доказано, что CYP3A4-трансгенные мыши демонстрируют сходный с человеком профиль метаболизма для субстратов CYP3A4 [58], гуманизированные CYP2D6-модели особенно важны для оценки метаболизма сальвинорина А и его аналогов, а комбинированные модели, например, CYP3A4/CYP2D6-трансгенные мыши, могут быть востребованы при изучении конкурентного метаболизма.

Оценка эффектов агонистов КОР должна учитывать не только их метаболизм, но и способность проникать через ГЭБ [7]. Этот фактор определяет величину терапевтического профиля соединения и его возможные побочные эффекты. К примеру, сальвинорин А, будучи липофильным соединением (логарифм коэффициента распределения ( $\log P$ )  $\approx 2,3-3,0$ , против  $\approx 3,5$  у U 50488) [48] обладает высокой проникающей способностью через ГЭБ, что обуславливает быстроту действия (психоактивные эффекты развиваются за секунды) и полноту распределения по органам и тканям с максимумом концентрации в головном мозге через 0,6 мин после введения [59]. Характер распределения агонистов КОР зависит от степени связывания с белками. Например, снижение свободной фракции нальфурафина до 20–30 % вследствие связывания с человеческим альбумином ограничивает его биодоступность, тогда как у грызунов степень связывания не превышает 60 % и приводит к более выраженному фармакологическому эффекту [60, 61]. Очевидно, что при построении сложных уравнений биометрического межвидового переноса доз необходимо учитывать липофильность агонистов КОР в сочетании с их способностью образовывать плотные контакты с белками плазмы крови.

*Выбор наиболее релевантных биологических моделей для прогноза экспериментальных данных на человека*

В работе [62] авторы акцентируют внимание, что для допустимости переноса экспериментальных данных при проведении клинических испытаний необходимо соблюдать принцип однотипности опытной модели процессу, который она должна воспроизвести. Принцип подобия должен реализовываться через следующие критерии: сходство морфофункциональных характеристик человека и выбранной модели, общность метаболизма, единство критических органов и систем, реагирующих на то или иное воздействие, и, как следствие, воспроизведение симптомов, изучаемых фармакологических и токсических процессов. Так, видовая специфика поведенческих и соматических реакций в ответ на введение агонистов КОР находит свое отражение в подходах экспериментальной оценки эффективности и безопасности агонистов КОР. При оценке болевой чувствительности или когнитивных эффектов (нарушение рабочей памяти) целесообразно использовать в качестве тест-системы грызунов: локализация КОР в префронтальной корковой зоне и спинальном уровне определяет достижение более выраженных эффектов в сравнении с приматами. Доказано, что активация КОР у грызунов связана с двигательными нарушениями, при этом обездвиживающие дозы как правило в 3–5 раз ниже, чем у приматов. Это обосновывает использование опиоид-индуцированной седации у грызунов в качестве биомаркера терапевтического ответа на введение агонистов КОР. В то же время, высокую вероятность развития побочных эффектов (психотические проявления, депрессивно-подобные состояния, диссоциация), необходимо сопоставлять с данными, полученными на крупных животных, у которых аффективные расстройства могут лежать в основе двигательных. Так, у приматов КОР-опосредованные эффекты схожи с человеком и чаще всего реализуются через лимбическую систему, что ассоциировано с дисфорией и стрессом [21, 63]. Грызуны же для прогнозирования психоделических эффектов и антидепрессивного потенциала агонистов КОР характеризуются низкой валидностью.

Целесообразность использования обезьян, как тест-систем для изучения эффектов опиоидов, подтверждают результаты исследования зависимости индивидуальной чувствительности к эффектам опиоидов от генетических полиморфизмов генов. Максимальная гомологичность (98%) последовательности гена OPRM1 с человеком отмечена у макаки резус [64]. Сходство многих фармакокинетических показателей, а также аминокислотной последовательности белка Р-гликопротеина (Pgp), экспрессирующегося преимущественно в эндотелиоцитах гистогематических барьеров, человека и обезьяны коррелирует с сопоставимой чувствительностью к наркотическим анальгетикам и, как следствие, выраженностью фенотипических проявлений, в том числе, опиоид-индуцированного угнетения дыхания [65, 66].

В наших исследованиях по оценке седативных эффектов синтетического агониста опиоидных рецепторов DPI-3290, обладающего дельта-, мю- и каппа-опиоидной активностью с выраженным антиноцицептивным действием, на примере павианов-гамадрилов также продемонстрирована важность использования в «экстраполяционной видовой линейке» наиболее чувствительного к воздействию опиоидов вида животных – приматов. Так, доза DPI-3290, рассчитанная методом биометрического переноса по удельной площади поверхности тела на основании данных с четырех видов животных (крыса, морская свинка, кролик, карликовая свинья) превышала дозу, рассчитанную с пяти видов (с учетом данных, полученных на приматах) в 2,5 раза, что существенно снижало точность прогноза [67].

В противоположность этому в работе [52] при межвидовом изучении токсикокинетики мю-агонистов U-47700 и трамадола авторами было обнаружено, что карликовые свиньи – наиболее подходящий вид для экстраполяции кинетических параметров на человека, при этом прогноз с одного этого вида отличался большей точностью, чем прогноз, осуществленный с широкой видовой линейки.

Обобщая данные по выбору оптимальных биологических моделей для экстраполяции фармакологических эффектов агонистов КОР, проявляющих сложный профиль нейроактивности, можно сделать следующие выводы:

- наиболее релевантным видом для прогнозирования эффектов агонистов КОР на человека являются нечеловекообразные приматы («золотой стандарт»). Их использование подкрепляется высокой степенью гомологии КОР и сопряженных сигнальных путей у приматов и человека, что синхронизирует подходы к регистрации и интерпретации нарушений условно-рефлекторной деятельности, а также отдельных паттернов психосоматических отклонений; сходством метаболических профилей, включая активность изоферментов CYP450, ответственных за биотрансформацию многих опиоидов, и как следствие близость пространственно-временных феноменов; возможностью оценки сложных поведенческих и нейрофизиологических реакций, таких как антиноцицепция, дисфория или когнитивные изменения, максимально приближенных к клиническим проявлениям. Однако высокая стоимость, этические ограничения и сложность работы с такими биообъектами делают приматов малодоступными для большинства доклинических исследований, что требует поиска альтернативных подходов;

- карликовые свиньи (мини-пиги) представляют собой компромиссный вариант, сочетающий приемлемую физиологическую близость к человеку с относительно низкими затратами. Их преимущества включают сходство с человеком по параметрам всасывания, распределения и элиминации ксенобиотиков, включая активность CYP3A4 — ключевого фермента в метаболизме опиоидов; возможность проведения длительных исследований с многократным введением препарата, что критически важно для оценки толерантности и зависимости; бóльшую, чем у грызунов, предсказательную ценность для оценки кардиоваскулярных и респираторных эффектов, часто лимитирующих применение опиоидных агонистов. Вместе с тем, низкая доступность трансгенных линий и малая доля валидных методов оценки

поведенческих реакций по сравнению с грызунами ограничивают их использование на этапе скрининга;

- для исследований, где ключевым вопросом является метаболическая экстраполяция, целесообразно использование трансгенных мышей, экспрессирующих человеческие изоформы цитохрома P450. Данная модель позволяет минимизировать артефакты, связанные с межвидовыми различиями в биотрансформации, что особенно актуально для агонистов КОР, подвергающихся интенсивному печеночному метаболизму, а также проводить более точную прогнозную оценку фармакокинетики и лекарственных взаимодействий. Интерпретация этологических данных требует осторожности и детального анализа из-за фундаментальных различий в нейробиологии стресс-ответа и эмоциональных реакций между грызунами и человеком;

- использование лабораторных грызунов – ограниченная, но необходимая модель для первичного скрининга. Так, беспородные крысы и мыши остаются незаменимыми на этапах первичного скрининга благодаря низкой стоимости и широкому спектру стандартизированных тестов для оценки антиноцицепции, двигательной активности и эмоционального статуса, возможности придания им детерминированных характеристик (нокауты, нокдауны рецепторов) для изучения функциональных особенностей сигнальных путей. Однако существенные различия в структуре КОР, распределении рецепторов в ЦНС и метаболизме требуют использования одновременно двух и более тестов для интерпретации данных. В частности, у грызунов часто отсутствуют выраженные дисфорические эффекты, характерные для приматов и человека, что может приводить к недостаточной оценке побочного действия;

- комбинированный подход, учитывающий сильные и слабые стороны каждой тест-системы, позволяет усилить предсказательную ценность результатов доклинических исследований, что определяет целесообразность изучения эффектов КОР в видовом ряду, включающем мелких (грызуны) на этапе скрининга и крупных лабораторных животных (карликовые свиньи, нечеловекообразные обезьяны) на заключительном этапе проверки гипотез.

*Выбор методов экстраполяции эффектов КОР с животных на человека*

Даже при использовании близких к человеку моделей, сохраняется необходимость в тщательном выборе методов экстраполяции данных. При этом, стоит обращать внимание на важность комплексного подхода, сочетающего выбор релевантной биологической модели с адекватными математическими методами пересчета, что особенно критично при изучении веществ с выраженным психотропным действием, включая агонисты КОР.

В работе Красовского и соавторов (2009) отмечено, что коэффициенты различия и коэффициенты экстраполяции изменяются в соответствии с индивидуальными особенностями конкретного химического соединения и используемого вида животных. Таким образом, универсальной формулы, которая даст возможность точного определения доз и эффектов веществ для человека не существует. Поиск наиболее оптимальных и эффективных методов экстраполяции для конкретного исследования должен проходить в индивидуальном порядке с учетом природы изучаемого вещества и его действия [68].

Особую проблему в области экстраполяции данных с животных на человека представляет отсутствие стандартизованных методов, в том числе для агонистов КОР. В настоящее время существуют несколько математических моделей пересчета доз между видами [69]. Классическими методами оценки эквивалентной дозы для человека (HED) являются эмпирические методы. Однако применительно к агонистам КОР они в недостаточной мере воспроизводят все синдромальные особенности активации каппа-опиоидной нейромедиаторной системы, что ограничивает возможность прогнозирования фармакологических эффектов [8].

К примеру, аллометрическое преобразование подходит для прогнозирования приблизительной минимальной безопасной дозы (NOAEL) и максимальной стартовой дозировки (MRSD) для последующего изучения эффектов у человека. Данная методология основана на прогнозировании дозы лекарственного средства для человека на основе массы и площадей

поверхности тела [70]. Для применения этого метода существуют общедоступные таблицы с известными параметрами массы тела, площади ее поверхности, а также необходимые коэффициенты для пересчета у разных видов животных и человека.

Метод аллометрического переноса предусматривает показатель степени площади поверхности тела (0,33), учитывающий разницу в скорости метаболизма, для пересчёта доз между животными и людьми. Данный фактор отражает нелинейную зависимость метаболических процессов от размеров тела. Расчет дозы, согласно методике, производится по следующей формуле [69, 70]:

$$HED \text{ (мг/кг)} = NOAEL \text{ животного [кг]} \times \left( \frac{\text{Вес животного [кг]}}{\text{Вес человека [кг]}} \right)^{(1-0,67)} \quad (1)$$

Например, NOAEL для крысы массой 200 г составляет 15 мг/кг, а вес человека – 70 кг. Тогда, расчет HED будет выглядеть следующим образом:  $HED \text{ (мг/кг)} = 15 * (0,2 / 60)^{(0,33)} = 2,3 \text{ мг/кг}$ .

Этот подход отличается простотой и не требует большого количества информации о физиологии животных, однако может сопровождаться большими погрешностями в дальнейших расчетах. Для повышения точности переноса применяют поправочные коэффициенты или учитывают другие условия, описывающие вариабельность видовых особенностей. Поправочный коэффициент ( $K_m$ ) не дает абсолютной точности в прогнозе, однако приближает ее к действительности. Используемый коэффициент представляет собой отношение значения массы тела на ее площадь поверхности. Он рассчитан для разных видов животных, а его использование при экстраполяции эквивалентной дозы для человека выглядит следующим образом [70]:

$$HED \text{ (мг/кг)} = \text{Доза для животного [мг/кг]} \times \left( \frac{K_m \text{ животного [кг]}}{K_m \text{ человека [кг]}} \right) \quad (2)$$

Стоит учитывать, что имеющиеся данные по значению  $K_m$  рассчитаны на среднюю массу тела. Соответственно, индивидуальные вариации между особями одного вида могут также сказаться на полученном результате.

Уравнения 1 и 2 не являются окончательным этапом при определении значения НED. Для повышения прогноза широты токсического действия применяют дополнительные коэффициенты безопасности, которые предполагают уменьшение полученного значения NOAEL в 10 раз [70, 71]. На заключительном этапе экстраполяции полученное значение преобразуют в экстраполяционную дозу для человека. При этом, уменьшение дозировки в 10 раз может быть недостаточно (например, был зафиксирован случай развития полиорганной недостаточности у 100% здоровых добровольцев при введении соединения в дозе, составляющей 1/500 от NOAEL) [69]. Следовательно, необходимо тщательно изучать потенциальное влияние веществ на физиологические процессы организма и учитывать все противоречивые данные исследований. В то же время, при использовании аллометрического метода переноса данных по площади поверхности тела стоит принимать во внимание, что не все физиологические параметры изменяются пропорционально размерам. К примеру, такая фармакокинетическая характеристика, как клиренс, для многих химических веществ у грызунов выше, чем у человека. Это объясняется тем, что данный параметр зависит от скорости кровотока в печени и почках, которая у мелких лабораторных животных превышает человеческую в 4 раза и, соответственно, не изменяется пропорционально площади поверхности тела. Эти обстоятельства подкрепляют ранее выдвинутые положения о необходимости учета не только фармакодинамических характеристик соединений и их проникающей способности через ГЭБ, но и степени связывания с белками плазмы крови, особенностей метаболизма (активность изоформ CYP450) у разных видов животных, что неизбежно будет ассоциировано с межвидовым различием фармакокинетики лигандов (объем распределения, период полувыведения, клиренс). Так, на примере мю-агонистов U-47700 и трамадола аллометрический метод переноса данных по массе тела дополнительно учитывал межвидовые особенности фармакокинетики [52]. В качестве параметров для прогноза использовали максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) и период полувыведения

( $T_{1/2}$ ), при этом были использованы поправочные коэффициенты по таким факторам, как максимальный потенциал продолжительности жизни (MLP), масса мозга (BRW), кровоток печени (LBF), поток желчи и масса печени (LW), влияющие на центральный клиренс. Одновидовое аллометрическое масштабирование на основе данных, полученных со свиней, с использованием поправочных коэффициентов по LBF, позволило увеличить точность прогноза до известных значений человека. Авторами было сделано заключение о целесообразности применения комплексного подхода, сочетающего в себе экстраполяцию не только по биометрическим, но и фармакокинетическим параметрам.

В этом эксперименте также подчеркивалась важность выбора матрицы для изучения особенностей токсикокинетики (цельная кровь, плазма или сыворотка), что, безусловно, может отразиться на результатах исследования. Так, для липофильных соединений (высокая степень связывания с эритроцитами) концентрация в цельной крови как правило выше, чем в плазме, а объем распределения, напротив, ниже. Для гидрофильных соединений его концентрация в плазме и цельной крови сопоставима.

Еще одним математическим подходом, используемым для прогнозирования, является РВРК-моделирование – физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование. Согласно исследованиям [72], РВРК-моделирование демонстрирует высокую предсказательную ценность, позволяя формировать профили распределения и элиминации соединений в организме с учетом их физико-химических свойств, физиологических параметров и биохимических процессов. Модель строится на основе анатомо-физиологического разделения организма на компартменты, соответствующие органам и тканям (печень, почки, легкие, жировая ткань и др.), соединенным системой кровообращения. Каждый компартмент характеризуется объемом (тканевая масса, кровоток), перфузией (скорость кровоснабжения) и специфическими процессами (метаболизм, транспорт, экскреция). Фармакокинетические особенности химического соединения

моделируются с учетом его физико-химических и биофармацевтических свойств (растворимость (в водной и липидной средах), коэффициент распределения ( $\log P$ ,  $\log D$ ), связывание с белками плазмы (фракция, не связанная с белками), проницаемость мембран (влияние на всасывание и распределение), кинетика метаболизма (активность CYP450, UGT и других ферментов), транспортные процессы (участие переносчиков, например, P-gp, BCRP, OATP). Для каждого органа строится зависимость между параметрами концентрации и времени, с помощью математических моделей описывается взаимосвязь между компартментами. Стоит отметить, что при использовании РВРК-модели каждый орган или ткань может быть представлен несколькими компартментами, чаще всего, от одного до четырех для каждого. В первую очередь, это обусловлено необходимостью точного описания кинетики препарата и его дальнейших метаболических превращениях в организме.

На последнем этапе разрабатывается комплексная математическая модель, включающая в себя экспериментальные данные, полученные для каждого компартмента с учетом межвидовых различий. Также для повышения точности прогнозирования в модель интегрируются антропометрические параметры (возраст, пол, масса тела, индекс массы тела), функциональное состояние органов (скорость клубочковой фильтрации, печёночный клиренс), генетические полиморфизмы (например, варианты CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1) и сопутствующие отклонения от нормы (почечная/печёночная недостаточность, воспаление). Совокупность этих факторов дает возможность достаточно точно спрогнозировать токсичность соединения, равно как и абсорбцию, объем распределения, клиренс и другие показатели фармакокинетики [69].

Такой подход к экстраполяции данных широко применяется за рубежом при оценке токсического взаимодействия, разработке лекарственных средств для детей, а также для корректировки дозирования высокоактивных соединений, предназначенных для особых групп населения. Например, в работе [72] приводятся данные по применению РВРК-моделирования для

прогнозирования фармакокинетических параметров HKS21542 – селективного периферического агониста КОР, разработанного для лечения хронической боли и зуда без центральных побочных эффектов (дисфория или седация) у лиц с почечной и печеночной недостаточностью, а также лиц пожилого возраста. Для этих целей была проведена оценка метоболизма соединения в тестах *in vitro* и изучены особенности элиминации *in vivo* на крысах и здоровых добровольцах. С помощью РВРК-модели для препарата HKS21542 было спрогнозировано увеличение AUC на 52–71 % у пациентов с почечной недостаточностью, и на 4–77 % – у пациентов с печеночной недостаточностью. В результате дозы HSK21542 для клинических испытаний были скорректированы в сторону снижения с учетом данных, полученных на РВРК-модели. Кроме этого, модель позволила выявить снижение системной экспозиции у детей на 20–37 %, что указывает на необходимость тщательного подбора доз для этой возрастной группы.

Метод РВРК-моделирования был также применен для прогнозирования фармакокинетики синтетического агониста мю-опиоидных рецепторов U-47700 у человека. Модель учитывала данные, полученные на крысах, включая параметры абсорбции, распределения, метоболизма и выведения вещества. В анализ были включены такие межвидовые параметры, как масса тела, параметры кровотока и активность ферментных систем. Разработанная РВРК-модель с высокой точностью позволила спрогнозировать концентрации U-47700 в крови и различных тканях человека при нескольких режимах дозирования. А сочетанное применение РВРК-моделирования (*in vitro* – *in vivo*) с аллометрическим переносом позволило предсказать быстрый системный клиренс U-47700 у человека в диапазоне 0,944-1,371 л/ч/кг [73].

Полученные результаты демонстрируют высокий потенциал РВРК-моделирования для экстраполяции фармакокинетических параметров новых соединений, в том числе опиоидной природы. Вместе с тем, применение РВРК-моделирования требует больших трудозатрат, технических ресурсов, а также большого количества межвидовых данных о физиологическом, биохимическом

и молекулярном механизме действия каждого изучаемого соединения, что допускает возможность его применения на подтверждающих стадиях научно-исследовательских работ.

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием селективных радиолигандов КОР является сравнительно молодым направлением исследований межвидовых различий в организации каппа-опиоидной нейромедиаторной системы. Данный метод существенно увеличивает точность прогноза при экстраполяции эффектов агонистов КОР за счет прямого количественного учета плотности рецепторов, их занятости и внутренней активности в различных отделах мозга *in vivo*, что критически важно для корректного переноса данных между видами. Так, в работе [42] с использованием высокоселективного агониста [ $^{11}\text{C}$ ]GR103545 методом ПЭТ установлены значительные различия в локализации и плотности распределения КОР у человека и приматов, а также отмечено, что метаболизм исследуемого агониста протекает значительно медленнее, чем у животных. В другом исследовании [74] методом ПЭТ-визуализации КОР головного мозга у лиц с алкогольной зависимостью обнаружено различное распределение подтипов КОР, что обуславливало различную эффективность терапии налтрексоном, на основании чего был сделан вывод о важности персонифицированного подхода в лечении расстройств, связанных с активацией КОР. К преимуществу метода ПЭТ-визуализации необходимо отнести возможность строить дозозависимые кривые для установления оптимального терапевтического диапазона, проводить оценку влияния полиморфизмов гена OPRK1 на связывание лигандов, сравнивать фармакокинетику и биодоступность соединений у животных и человека, изучать функциональную селективность агонистов (активация G-белкового пути и  $\beta$ -аррестина), коррелировать занятость рецепторов с поведенческими эффектами, а также оптимизировать дозы для минимизации побочных реакций. Данный метод часто используется в совокупности с методами машинной обработки результатов, позволяющих быстро и четко анализировать большие массивы данных. Однако такие

аспекты, как высокая стоимость и сложность синтеза радиолигандов, необходимость учета индивидуальных вариаций (пол, возраст, генетика) при интерпретации данных, ограничивают его использование только для фундаментальных исследований и требуют достаточно долгого процесса оптимизации и сложных технологических решений, которые доступны не всем исследовательским центрам.

### **Заключение**

Проведенный анализ литературы подтвердил, что разработка путей и принципов экстраполяции эффектов агонистов КОР с животных на человека является чрезвычайно актуальной и в то же время трудной задачей. Прежде всего это определяется фундаментальными различиями в организации опиоидной системы, обуславливающей межвидовые различия процессов фармакодинамики и фармакокинетики агонистов КОР, а также дивергенцию эффектов (у грызунов агонисты КОР вызывают преимущественно седативный и анальгетический эффекты, тогда как у человека зачастую преобладают психотропные проявления, включая выраженную дисфорию и психоделические состояния). Подобные различия объясняются несколькими фундаментальными факторами: во-первых, существуют значимые межвидовые различия в структуре и функциях самих каппа-рецепторов, в соотношениях между G-белковыми и  $\beta$ -аррестин-зависимыми сигнальными путями, в фармакодинамических параметрах лиганд-рецепторного взаимодействия, которые существенно варьируют из-за полиморфизмов гена OPRK1, кодирующего КОР; во-вторых, существуют значимые межвидовые различия в фармакокинетических параметрах, проницаемости ГЭБ, особенностях распределения в тканях и метаболизме (особенно с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6).

Несмотря на то, что современные подходы к переносу экспериментальных данных с животных на человека постоянно

совершенствуются, зачастую их точность остается недостаточной. В этой связи комбинирование экспериментальных и вычислительных методов является ключевой стратегией для корректного переноса эффектов агонистов КОР в клиническую практику. В доклинической оценке важно внедрение технологии гуманизации животных, экспрессирующих человеческие варианты КОР, с последующим проведением сравнительных исследований на приматах, чья опиоидная система филогенетически ближе к человеческой.

Молекулярная визуализация – в частности, ПЭТ с селективными лигандами КОР, позволяющая оценивать уровень рецепторного взаимодействия *in vivo* в сочетании с компьютерными методами, включая молекулярное докинг-моделирование (*in silico*) и фармакокинетическое прогнозирование (РВРК-моделирование), позволяют существенно скорректировать прогнозные значения доз для клинических испытаний.

### Список литературы

1. Ju J., Li Z., Liu J. et al. Biased Opioid Receptor Agonists: Balancing Analgesic Efficacy and Side-Effect Profiles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(5):1862. <https://doi.org/10.3390/ijms26051862>.
2. Walker B.M., Valdez G.R., McLaughlin J.P., Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. *Alcohol*. 2012; 46(4): 359–370. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.006>.
3. Zhang J., Lu Y., Jia M. et al. Kappa opioid receptor in nucleus accumbens regulates depressive-like behaviors following prolonged morphine withdrawal in mice. *IScience*. 2023; 26(9): 107536. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107536>.
4. Carlezon W.A., Krystal A.D. Kappa-Opioid Antagonists for Psychiatric Disorders: From Bench to Clinical Trials. *Depression and Anxiety*. 2016; 33(10): 895– 906. <https://doi.org/10.1002/da.22500>.
5. Sturaro C., Malfacini D., Argentieri M. et al. Pharmacology of kappa opioid receptors: novel assays and ligands. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 873082. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.873082>.
6. Eisenstein T.K. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>.
7. 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): 3–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-3-11>.
8. Bedini A., Cuna E., Baiula M., Spampinato S. Quantitative Systems Pharmacology and Biased Agonism at Opioid Receptors: A Potential Avenue for Improved Analgesics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(9): 5114. <https://doi.org/10.3390/ijms23095114>.
9. 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>

10. Heinsbroek J.A., Furbish A.B., Peters J. A single, extinction-based treatment with a kappa opioid receptor agonist elicits a long-term reduction in cocaine relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(7): 1492–1497. <https://doi.org/10.1038/s41386-017-0006-4>.

11. Bai J., Ye T., Wei Y.B. et al. Opioid receptors modulate parallel fiber-Purkinje cell synaptic transmission in mouse cerebellum. *Neuroscience Letters*. 2022; 770: 136356. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136356>.

12. Shram M.J., Spencer R.H., Qian J. et al. Evaluation of the abuse potential of difelikefalin, a selective kappa-opioid receptor agonist, in recreational polydrug users. *Clinical and Translation Science*. 2022; 15(2): 535–547. <https://doi.org/10.1111/cts.13173>.

13. Zhou Y., Liang Y. Involvement of GRK2 in modulating nalfurafine-induced reduction of excessive alcohol drinking in mice. *Neuroscience Letters*. 2021; 760: 136092. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136092>.

14. Dalefield M.L., Scouller B., Bibi R., Kivell B.M. The Kappa Opioid Receptor: A Promising Therapeutic Target for Multiple Pathologies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 837671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837671>.

15. Mei F., Mayoral S.R., Nobuta H. et al. Identification of the Kappa-Opioid Receptor as a Therapeutic Target for Oligodendrocyte Remyelination. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36(30): 7925–7935. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1493-16.2016>.

16. 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>.

17. Liu H., Huang R., Zhuo Z., et al. Activation of kappa opioid receptor suppresses post-traumatic osteoarthritis via sequestering STAT3 on the plasma

membrane. *Cell Communication and Signaling*. 2024; 22(1): 335. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01709-04>.

18. Lovell K.M., Frankowski K.J., Stahl E.L. et al. Structure Activity Relationship Studies of Functionally Selective Kappa Opioid Receptor (KOR) Agonists that Modulate ERK 1/2 Phosphorylation While Preserving G Protein Over  $\beta$ -Arrestin 2 Signaling Bias. *ACS chemical neuroscience*. 2015; 6(8): 1411–1419. <https://doi.org/10.1021/acscchemnru.5b00092>.

19. Pfeiffer A., Brantl V., Herz A., Emrich H. M. Psychotomimesis mediated by  $\kappa$  opiate receptors. *Science*. 1986; 233(4765): 774–776. <https://doi.org/10.1126/science.3016896>.

20. Внуков В.В., Черникова И.В., Милютин Н.П. и др. Молекулярные и клеточные механизмы опиоидной наркомании. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013; (3): 4–12.

21. Chavkin C., Koob G.F. Dynorphin, dysphoria, and dependence: the stress of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 41(1): 373–374. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.258>.

22. Daibani A.E. Paggi J.M., Kim K. et al. Molecular mechanism of biased signaling at the kappa opioid receptor. *Nature communication*. 2023; 14(1): 1338. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37041-7>.

23. Ehrlich J.M., Messinger D.I., Knakal C.R. et al. Kappa opioid receptor-induced aversion requires p38 MAPK activation in VTA dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*. 2015; 35(37): 12917–12931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2444-15.2015>

24. Субботина С.Н., Вахвийнен М.С., Юдин М.А. Нейротоксический профиль агониста каппа опиоидных рецепторов из класса производных алкилзамещенных пиперазинов. *Медлайн.ру*. 2023; 24 (1): 498–515.

25. Шагиахметов Ф.Ш., Проскуракова Т.В., Шамакина И.Ю. Динорфин/ каппа-опиоидная система мозга как перспективная мишень для терапии зависимости от психоактивных веществ. *Нейрохимия*. 2015; 32 (4): 285. <https://doi.org/10.7868/S1027813315040159>.

26. Freedman A., Fink M., Sharoff R., Zaks A. Cyclazocine and Methadone in Narcotic Addiction. *The Journal of the American Medical Association*. 1967; 202(3): 191–194.
27. Walsh S., Strain E., Abreu M., Bigelow G. Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology*. 2001; 157(2): 151–162. <https://doi.org/10.1007/s002130100788>.
28. Wadenberg M. L. A review of the properties of Spiradoline: A potent and selective k-opioid receptor agonist. *CNS drug reviews*. 2003; 9(2): 187–198. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00248.x>.
29. Machelska H., Celik M.O. Advances in achieving opioid analgesia without side effects. *Frontiers in pharmacology*. 2018; 9: 1388. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01388>.
30. Mores K.L., Cummins B.R., Cassell R.J., Rijn R.M. A review of the therapeutic potential of recently developed G protein-biased kappa agonists. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 407. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00407>.
31. Brust T.F., Morgenweck J., Kim S.A. 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>.
32. Богданова Н.Г., Башкатова В.Г., Алексеева Е.В. и др. Активация периферических каппа-опиоидных рецепторов изменяет динамику суточной двигательной активности в условиях острого введения никотина. *Академический журнал Западной Сибири*. 2018; 14 (4): 8–9.
33. Carlezon W.A.Jr., Beguin C., DiNieri J.A. et al. Depressive-like effects of the kappa-opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2006; 316(1): 440– 447. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.092304>.
34. Hanks J.B., Gonzales-Maesó J. Animal models of serotonergic psychedelic. *ACS chemical neuroscience*. 2013; 4(1): 33–42. <https://doi.org/10.1021/cn300138m>.

35. Миронов А.Н., Бунатян, Н.Д., Васильев А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012.
36. Wallisch M., Nelson C. S., Mulvaney, J. M. et al. Effects of chronic opioid exposure on guinea pig mu opioid receptor in Chinese hamster ovary cells: comparison with human and rat receptor. *Biochemical pharmacology*. 2007; 73(11): 1818–1828. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.02.001>.
37. Holford N.H., Sheiner L.B. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacology & Therapeutics*. 1982; 14(2): 143–166. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(82\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0163-7258(82)90051-1).
38. Yeadon M., Kitchen I. Differences in the characteristics of opioid receptor binding in the rat and marmoset. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 1988; 40(10): 736–739. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1988.tb07008.x>.
39. DePaoli A.M., Hurley K.M., Yasada K. et al Distribution of kappa opioid receptor mRNA in adult mouse brain: an in situ hybridization histochemistry study. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 1994; 5(4): 327–335. <https://doi.org/10.1006/mcne.1994.1039>.
40. Mansour A., Fox C.A., Burke S. et al. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *Journal of Comparative Neurology*. 1994; 350(3): 412–438. <https://doi.org/10.1002/cne.903500307>.
41. Peckys D., Landwehrmeyer G.B. Expression of mu, kappa, and delta opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a 33P in situ hybridization study. *Neuroscience*. 1999; 88(4): 1093–1135. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00251-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00251-6).
42. Naganawa M., Jacobsen L.K., Zheng M.Q. 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>.

43. Shippenberg T.S., Zapata A., Chefer V.I. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacology & therapeutics*. 2007; 116(2): 306- 321. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.011>.
44. Butelman E. R., Kreek M. J. Salvinorin A, a kappa-opioid receptor agonist hallucinogen: pharmacology and potential template for novel pharmacotherapeutic agents in neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Pharmacology*. 2015; 6: 190. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00190>.
45. Liu-Chen L.Y., Huang P. Signaling underlying kappa opioid receptor-mediated behaviors in rodents. *Frontiers in Neuroscience*. 2022; 16: 964724. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.964724>.
46. DiMattio K.M., Ehlert F.J., Liu-Chen L.Y. Intrinsic relative activities of  $\kappa$  opioid agonists in activating  $G\alpha$  proteins and internalizing receptor: Differences between human and mouse receptors. *European journal of pharmacology*. 2015; 761: 235. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.054>.
47. Zhang F., Li J., Li J.G., Liu-Chen L.Y. (-)U50,488H [(trans)-3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]benzeneacetamide] induces internalization and down-regulation of the human, but not the rat, kappa-opioid receptor: structural basis for the differential regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002; 302(3): 1184–1192. <https://doi.org/10.1124/jpet.302.3.1184>.
48. Broad J., Maurel D., Kung V.W. et al. Human native kappa opioid receptor functions not predicted by recombinant receptors: Implications for drug design. *Scientific reports*. 2016; 6 (1): 30797. <https://doi.org/10.1038/srep30797>.
49. Lemel L., Lane J.R., Canals M. GRKs as Key Modulators of Opioid Receptor Function. *Cells*. 2020; 9(11): 2400. <https://doi.org/10.3390/cells9112400>.
50. Chen C., Huang P., Bland K. et al. Agonist-Promoted Phosphorylation and Internalization of the Kappa Opioid Receptor in Mouse Brains: Lack of Connection With Conditioned Place Aversion. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 835809. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.835809>.

51. Абрамян А.С., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. К вопросу межвидового различия системы цитохрома P450 при проведении доклинических исследований лекарственных средств. *Современные проблемы естественных наук и фармации: сборник статей Всероссийской научной конференции*. Йошкар-Ола, 16–19 мая 2023 г. Йошкар-Ола: Марийский государственный университет; 2023: 311–314.

52. Nordmeier F., Sihinevich I., Doerr A. A. et al. Toxicokinetics of U-47700, tramadol, and their main metabolites in pigs following intravenous administration: is a multiple species allometric scaling approach useful for the extrapolation of toxicokinetic parameters to humans? *Archives of toxicology*. 2021; 95(12): 3681–3693. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03169-y>.

53. Gudín J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. *Journal of pain and symptom management*. 2012; 44(6): 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.08.013>.

54. Smith H.S. Opioid metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84 (7): 613–624. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60750-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60750-7).

55. Iwasaki K., Murayama N., Koizumi R. et al. Comparison of cytochrome P450 3A enzymes in cynomolgus monkeys and humans. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2010; 25(4): 388–391. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-nt-022>.

56. Anzenbacher P., Anzenbacherova E., Zuber R. et al. Pig and minipig cytochromes P450. *Drug metabolism and disposition*. 2002; 30(1): 100–102. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.1.100>.

57. Van'T Veer A., Bechtholt A. J., Onvani S. et al. Ablation of kappa-opioid receptors from brain dopamine neurons has anxiolytic-like effects and enhances cocaine-induced plasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(8): 1585–1597. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.58>.

58. Damoiseaux D., Schinkel A.H., Beijnen J.H. et al. Predictability of human exposure by human-CYP3A4-transgenic mouse models: A meta-analysis.

*Clinical and Translational Science*. 2024; 17(1): e13668.  
<https://doi.org/10.1111/cts.13668>.

59. Hooker J.M., Xu Y., Schiffer W. et al. Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset and short duration of effects in humans. *Neuroimage*. 2008; 41(3): 1044–1050.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.003>.

60. *Report on the Deliberation Results for Nalfurafine Hydrochloride*. 2008.  
 Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153525.pdf>.

61. *Withdrawal Assessment Report for Winfuran (INN: Nalfurafine)*. 2013.  
 Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-winfuran\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-winfuran_en.pdf).

62. Иванов И.В., Ушаков И.Б. Принципы экстраполяции экспериментальных данных с лабораторных животных на человека. *Военно-медицинский журнал*. 2019; (12): 50-56.

63. Krystal J.H., Kaye A.P., Jefferson S. et al. Ketamine and the neurobiology of depression: Toward next-generation rapid-acting antidepressant treatments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2023; 120(49): e2305772120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2305772120>.

64. Ikeda K., Ide S., Han W. et al. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005; 26(6): 311– 317. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.04.001>.

65. Salyards G.W., Lemoy M.J., Knych H.K. et al. Pharmacokinetics of a Novel, Transdermal Fentanyl Solution in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2017; 56(4): 443–451.

66. Xia C.Q., Xiao G., Liu N. et al. Comparison of species differences of P-glycoproteins in beagle dog, rhesus monkey, and human using Atpase activity assays. *Molecular pharmaceutics*. 2006; 3(1): 78-86.  
<https://doi.org/10.1021/mp050034j>.

67. Субботина С.Н., Чепур С.В., Юдин М.А. и др. К вопросу о целесообразности использования обезьян в качестве тест-системы для прогноза нейротоксических эффектов новых обезболивающих средств. *Материалы IV международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии»*. Сочи: 2021; 20–30.
68. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. *Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека*. М.: Медицина; 2009.
69. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(1): 19–28.
70. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016; 7 (2): 27.
71. Гомзикова М.О., Маланьева А.Г., Сираева З.Ю. *Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных: учеб. пособие*. Казань: МеДДоК; 2021.
72. Zhang M., Lei Z., Yao X. et al. Model informed drug development: HSK21542 PBPK model supporting dose decisions in specific populations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024; 196: 106763. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106763>.
73. Zhong L., Li L., He Q. et al. Rat-to-human PBPK model of U-47700: Unveiling pharmacokinetic risks of a synthetic opioid through interspecies extrapolation. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2025; 499: 117352. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117352>.
74. Hoye J., Key J., de Laat B. et al. Clustering of KOR PET images separates people with AUD into distinct responses to naltrexone. *Brain imaging and behavior*. 2023; 17(3), 367–371. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00758-6>.

## References:

1. Ju J., Li Z., Liu J. et al. Biased Opioid Receptor Agonists: Balancing Analgesic Efficacy and Side-Effect Profiles. *International Journal of Molecular Sciences*.2025; 26(5):1862. <https://doi.org/10.3390/ijms26051862>.
2. Walker B.M., Valdez G.R., McLaughlin J.P., Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. *Alcohol*.2012; 46 (4): 359–370. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.006>.
3. Zhang J., Lu Y., Jia M., et al. Kappa opioid receptor in nucleus accumbens regulates depressive-like behaviors following prolonged morphine withdrawal in mice. *IScience*.2023; 26 (9): 107536. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107536>.
4. Carlezon W.A., Krystal A.D. Kappa-Opioid Antagonists for Psychiatric Disorders: From Bench to Clinical Trials. *Depression and Anxiety*.2016; 33(10): 895– 906. <https://doi.org/10.1002/da.22500>.
5. Sturaro C., Malfacini D., Argentieri M. et al. Pharmacology of kappa opioid receptors: novel assays and ligands. *Frontiers in Pharmacology*.2022; 13: 873082. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.873082>.
6. Eisenstein T.K. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Frontiers in Immunology*.2019; 10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-3-11>.
7. Zaytseva N.I., Galan S.E., Pavlova L.A. Prospects for the search for kappa opioid receptor agonists with analgesic activity (review). *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2017. 51(10): 3–10. (In Russian).
8. Bedini A., Cuna E., Baiula M., Spampinato S. Quantitative Systems Pharmacology and Biased Agonism at Opioid Receptors: A Potential Avenue for Improved Analgesics. *International Journal of Molecular Sciences*.2022; 23 (9): 5114. <https://doi.org/10.3390/ijms23095114>.
9. Kalitin K.Yu., Mukha O.Yu., Spasov A.A. Electrophysiological study of the kappa opioid analgesic RU-1205 using machine learning methods. *Farmaciya I*

*farmacologia*.2023; 11(5). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-5-432-442>  
(In Russian).

10. Heinsbroek J.A., Furbish A.B., Peters J. A single, extinction-based treatment with a kappa opioid receptor agonist elicits a long-term reduction in cocaine relapse. *Neuropsychopharmacology*.2018; 43(7): 1492–1497. <https://doi.org/10.1038/s41386-017-0006-4>.

11. Bai J., Ye T., Wei Y.B. et al. Opioid receptors modulate parallel fiber-Purkinje cell synaptic transmission in mouse cerebellum. *Neuroscience Letters*.2022; 770:136356. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136356>.

12. Shram M.J., Spencer R.H., Qian J. et al. Evaluation of the abuse potential of difelikefalin, a selective kappa-opioid receptor agonist, in recreational polydrug users. *Clinical and Translation Science*.2022; 15(2): 535–547. <https://doi.org/10.1111/cts.13173>.

13. Zhou Y., Liang Y. Involvement of GRK2 in modulating nalfurafine-induced reduction of excessive alcohol drinking in mice. *Neuroscience Letters*.2021; 760: 136092. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136092>.

14. Dalefield M.L., Scouller B., Bibi R., Kivell B.M. The Kappa Opioid Receptor: A Promising Therapeutic Target for Multiple Pathologies. *Frontiers in Pharmacology*.2022; 13: 837671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837671>.

15. Mei F., Mayoral S.R., Nobuta H. et al. Identification of the Kappa-Opioid Receptor as a Therapeutic Target for Oligodendrocyte Remyelination. *Journal of Neuroscience*.2016; 36(30): 7925–7935. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1493-16.2016>.

16. Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Mukha O.Yu. Approaches to the study of kappa-opioid ligands in models of neuroinflammation. *Farmaciya I farmacologia*. 2023; 11 (1): 4-18. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-4-18>. (In Russian).

17. Liu H., Huang R., Zhuo Z. et al. Activation of kappa opioid receptor suppresses post-traumatic osteoarthritis via sequestering STAT3 on the plasma membrane. *Cell Communication and Signaling*.2024; 22(1): 335. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01709-04>.

18. Lovell K.M., Frankowski K.J., Stahl E.L., et al. Structure Activity Relationship Studies of Functionally Selective Kappa Opioid Receptor (KOR) Agonists that Modulate ERK 1/2 Phosphorylation While Preserving G Protein Over  $\beta$ -Arrestin 2 Signaling Bias. *ACS chemical neuroscience*.2015; 6(8): 1411–1419. <https://doi.org/10.1021/acscchemnr.5b00092>.
19. Pfeiffer A., Brantl V., Herz A., Emrich H. M. Psychotomimesis mediated by  $\kappa$  opiate receptors. *Science*.1986; 233(4765): 774–776. <https://doi.org/10.1126/science.3016896>.
20. Vnukov V.V., Chernikova I.V., Milyutina N.P. i dr. Molecular and cellular mechanisms of opium addiction. *Zhurnal fundamental'noj mediciny I biologii*.2013. (3): 4–12. (In Russian).
21. Chavkin C., Koob G. F. Dynorphin, dysphoria, and dependence: the stress of addiction. *Neuropsychopharmacology*.2015; 41(1): 373–374. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.258>.
22. Daibani A.E. Paggi J.M., Kim K. et al. Molecular mechanism of biased signaling at the kappa opioid receptor. *Nature communication*.2023; 14(1): 1338. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37041-7>.
23. Ehrich J.M., Messinger D.I., Knakal C.R. et al. Kappa opioid receptor-induced aversion requires p38 MAPK activation in VTA dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*.2015; 35(37): 12917–12931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2444-15.2015>
24. Subbotina S.N., Vakhviyaynen M.S. Yudin M.A. Neurotoxic profile of the kappa opioid receptor agonist from the class of alkyl-substituted piperazine derivatives. *Medline.ru*.2023; 24(1): 498–515. (In Russian).
25. Shagiakhmetov F.Sh., Proskuryakova T.V., Shamakina I.Yu. The dynorphin/kappa opioid system of the brain as a promising target for substance dependence therapy. *Neyrokhimia*.2015; 32(4): 285. <https://doi.org/10.7868/S1027813315040159>. (In Russian).

26. Freedman A., Fink M., Sharoff R., Zaks A. Cyclazocine and Methadone in Narcotic Addiction. *The Journal of the American Medical Association*.1967; 202(3): 191–194.
27. Walsh S., Strain E., Abreu M., Bigelow G. Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology*.2001; 157(2): 151–162. <https://doi.org/10.1007/s002130100788>.
28. Wadenberg M.L. A review of the properties of Spiradoline: A potent and selective k-opioid receptor agonist. *CNS drug reviews*.2003; 9(2): 187–198. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00248.x>.
29. Machelska H., Celik M.O. Advances in achieving opioid analgesia without side effects. *Frontiers in pharmacology*.2018; 9: 1388. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01388>.
30. Mores K.L., Cummins B.R., Cassell R.J., Rijn R.M. A review of the therapeutic potential of recently developed G protein-biased kappa agonists. *Frontiers in pharmacology*.2019; 10: 407. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00407>.
31. Brust T.F., Morgenweck J., Kim S.A. 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>.
32. Bogdanova N.G., Bashkatova V.G., Alekseeva E.V. i dr. Activation of peripheral kappa opioid receptors changes the dynamics of daily motor activity under conditions of acute nicotine administration. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*.2018; 14(4): 8-9. (In Russian).
33. Carlezon W.A. Jr., Beguin C., DiNieri J.A. et al. Depressive-like effects of the kappa-opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*.2006; 316(1): 440-447. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.092304>.
34. Hanks J.B., Gonzales-Maesó J. Animal models of serotonergic psychedelic. *ACS chemical neuroscience*.2013; 4(1): 33–42. <https://doi.org/10.1021/cn300138m>.

35. Mironov A. N., Bunatyan N. D., Vasil'ev A. N. *Guidelines for conducting preclinical studies of medicines*. М.: Гриф и К; 2012. (In Russian).
36. Wallisch M., Nelson C. S., Mulvaney, J. M. et al. Effects of chronic opioid exposure on guinea pig mu opioid receptor in Chinese hamster ovary cells: comparison with human and rat receptor. *Biochemical pharmacology*.2007; 73(11): 1818–1828. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.02.001>.
37. Holford N.H., Sheiner L.B. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacology & Therapeutics*.1982; 14(2): 143–166. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(82\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0163-7258(82)90051-1).
38. Yeadon M., Kitchen I. Differences in the characteristics of opioid receptor binding in the rat and marmoset. *Journal of pharmacy and pharmacology*.1988; 40(10): 736–739. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1988.tb07008.x>.
39. DePaoli A.M., Hurley K.M., Yasada K. et al Distribution of kappa opioid receptor mRNA in adult mouse brain: an in situ hybridization histochemistry study. *Molecular and Cellular Neuroscience*.1994; 5(4): 327–335. <https://doi.org/10.1006/mcne.1994.1039>.
40. Mansour A., Fox C.A., Burke S. et al. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *Journal of Comparative Neurology*.1994; 350(3): 412–438. <https://doi.org/10.1002/cne.903500307>.
41. Peckys D., Landwehrmeyer G.B. Expression of mu, kappa, and delta opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a 33P in situ hybridization study. *Neuroscience*.1999; 88(4): 1093–1135. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00251-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00251-6).
42. Naganawa M., Jacobsen L.K., Zheng M.Q. 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>.

43. Shippenberg T.S., Zapata A., Chefer V.I. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacology & therapeutics*.2007; 116(2): 306–321. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.011>.
44. Butelman E.R., Kreek M.J. Salvinorin A, a kappa-opioid receptor agonist hallucinogen: pharmacology and potential template for novel pharmacotherapeutic agents in neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Pharmacology*.2015; 6: 190. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00190>.
45. Liu-Chen L.Y., Huang P. Signaling underlying kappa opioid receptor-mediated behaviors in rodents. *Frontiers in Neuroscience*.2022; 16: 964724. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.964724>.
46. DiMattio K.M., Ehlert F.J., Liu-Chen L.Y. Intrinsic relative activities of  $\kappa$  opioid agonists in activating G $\alpha$  proteins and internalizing receptor: Differences between human and mouse receptors. *European journal of pharmacology*.2015; 761: 235. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.054>.
47. Zhang F., Li J., Li J.G., Liu-Chen L.Y. (-)U50,488H [(trans)-3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]benzeneacetamide] induces internalization and down-regulation of the human, but not the rat, kappa-opioid receptor: structural basis for the differential regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*.2002; 302(3): 1184–1192. <https://doi.org/10.1124/jpet.302.3.1184>.
48. Broad J., Maurel D., Kung V.W. et al. Human native kappa opioid receptor functions not predicted by recombinant receptors: Implications for drug design. *Scientific reports*.2016; 6(1): 30797. <https://doi.org/10.1038/srep30797>.
49. Lemel L., Lane J.R., Canals M. GRKs as Key Modulators of Opioid Receptor Function. *Cells*.2020; 9(11): 2400. <https://doi.org/10.3390/cells9112400>.
50. Chen C., Huang P., Bland K. et al. Agonist-Promoted Phosphorylation and Internalization of the Kappa Opioid Receptor in Mouse Brains: Lack of Connection With Conditioned Place Aversion. *Frontiers in Pharmacology*.2022; 13: 835809. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.835809> .

51. Abramyan A.S., Makarova L.M., Pogorelyy V.E. On the issue of interspecific differences in the cytochrome P450 system during preclinical drug trials. In: *Modern problems of natural sciences and pharmacy: collection of articles of the All-Russian Scientific Conference*. Yoshkar-Ola, May 16-19, 2023. Yoshkar-Ola: Mari State University; 2023: 311–314. (In Russian).
52. Nordmeier F., Sihinevich I., Doerr A.A. et al. Toxicokinetics of U-47700, tramadol, and their main metabolites in pigs following intravenous administration: is a multiple species allometric scaling approach useful for the extrapolation of toxicokinetic parameters to humans? *Archives of toxicology*.2021; 95(12): 3681–3693. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03169-y>.
53. Gudín J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. *Journal of pain and symptom management*.2012; 44(6): 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.08.013>.
54. Smith H.S. Opioid metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*.2009; 84(7): 613-624. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60750-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60750-7).
55. Iwasaki K., Murayama N., Koizumi R. et al. Comparison of cytochrome P450 3A enzymes in cynomolgus monkeys and humans. *Drug metabolism and pharmacokinetics*.2010; 25(4): 388-391. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-nt-022>.
56. Anzenbacher P., Anzenbacherova E., Zuber R. et al. Pig and minipig cytochromes P450. *Drug metabolism and disposition*.2002; 30(1): 100-102. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.1.100>.
57. Van'T Veer A., Bechtholt A.J., Onvani S. et al. Ablation of kappa-opioid receptors from brain dopamine neurons has anxiolytic-like effects and enhances cocaine-induced plasticity. *Neuropsychopharmacology*.2013; 38(8): 1585-1597. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.58> .
58. Damoiseaux D., Schinkel A.H., Beijnen J.H., et al. Predictability of human exposure by human-CYP3A4-transgenic mouse models: A meta-analysis. *Clinical and Translational Science*.2024; 17(1):e13668. <https://doi.org/10.1111/cts.13668>.

59. Hooker J.M., Xu Y., Schiffer W. et al. Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset and short duration of effects in humans. *Neuroimage*.2008; 41(3): 1044–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.003>.
60. Report on the Deliberation Results for Nalfurafine Hydrochloride.2008. Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153525.pdf>.
61. Withdrawal Assessment Report for Winfuran (INN: Nalfurafine).2013. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-winfuran\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-winfuran_en.pdf).
62. Ivanov I.V., Ushakov I.B. Principles of extrapolation of experimental data from laboratory animals to humans. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*.2019; (12): 50–56. (In Russian).
63. Krystal J.H., Kaye A.P., Jefferson S. et al. Ketamine and the neurobiology of depression: Toward next-generation rapid-acting antidepressant treatments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.2023; 120(49): e2305772120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2305772120>.
64. Ikeda K., Ide S., Han W. et al. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends in Pharmacological Sciences*.2005; 26(6): 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.04.001>.
65. Salyards G.W., Lemoy M.J., Knych H.K. et al. Pharmacokinetics of a Novel, Transdermal Fentanyl Solution in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2017; 56(4): 443–451.
66. Xia C.Q., Xiao G., Liu N. et al. Comparison of species differences of P-glycoproteins in beagle dog, rhesus monkey, and human using Atpase activity assays. *Molecular pharmaceutics*.2006; 3(1): 78–86. <https://doi.org/10.1021/mp050034j>.
67. Subbotina S.N., Chepur S.V., Yudin M.A. On the question of the expediency of using monkeys as a test system for predicting the neurotoxic effects of new painkillers. In: *Proceedings of the IV International Scientific Conference*

"*Fundamental and Applied aspects of medical Primatology*". Sochi: 2021; 20–30. (In Russian).

68. Krasovskiy G.N., Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A. Extrapolation of toxicological data from animals to humans. M.: *Meditsina*; 2009. (In Russian).

69. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection of the drug for preclinical research: interspecific dose transfer. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*.2020; 10 (1): 19-28. (In Russian).

70. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*.2016; 7(2): 27.

71. Gomzikova M.O., Malan'eva A.G., Siraeva Z.Yu. *Fundamentals of biomedical research on laboratory animals: a textbook*. Kazan: MeDDoCK; 2021. (In Russian).

72. Zhang M., Lei Z., Yao X. et al. Model informed drug development: HSK21542 PBPK model supporting dose decisions in specific populations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.2024; 196: 106763. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106763>

73. Zhong L., Li L., He Q. et al. Rat-to-human PBPK model of U-47700: Unveiling pharmacokinetic risks of a synthetic opioid through interspecies extrapolation. *Toxicology and Applied Pharmacology*.2025; 499: 117352. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117352>

74. Hoyer J., Key, J., de Laat B. et al. Clustering of KOR PET images separates people with AUD into distinct responses to naltrexone. *Brain imaging and behavior*.2023; 17(3), 367-371. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00758-6>.