

Опиоидные антагонисты как потенциальный новый психофармакологический класс для коррекции ангедонии

Шагиахметов Ф.Ш.¹, Крупицкий Е.М.^{2,3}, Шамакина И.Ю.¹, Анохин П.К.¹, Аркус М.Л.¹, Шайдеггер Ю.М.¹
¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского,
Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Россия

Обзорная статья

Резюме. Система «антинаграды» тесно связана с функциями каппа-опиоидных (КОР) и ноцицептивных опиоидных (НОР) рецепторов. Их гиперактивация подавляет дофаминергическую нейротрансмиссию и сопровождается развитием ангедонии и отрицательных эмоциональных состояний. Опиоидные антагонисты, направленные на блокирование компонентов системы антинаграды, представляют собой потенциальный новый класс психофармакологических средств. Их действие направлено не на прямую стимуляцию механизмов награды, как у традиционных антидепрессантов, а на ослабление гиперактивных процессов антинаграды. Однако препараты, находящиеся в настоящее время в клинической разработке, блокируют только один тип рецепторов — КОР. Возможно, с этим связаны разочаровывающие результаты фазы 3 клинических исследований трех каппа-опиоидных антагонистов (атикапрант, навакапрант, ALKS-5461). Возможной причиной неудачи этих КОР-антагонистов может быть отсутствие у них способности предотвращать самопроизвольную (конститутивную) активацию рецепторов.

Если терапевтическая резистентность депрессии связана с повышением конститутивной активности КОР рецепторов, то нейтральные антагонисты КОР рецепторов не являются идеальными кандидатами для ее преодоления. Кроме того, КОР и NOR рецепторы — эволюционные паралоги, возникшие в результате дубликации одного гена, разошедшиеся в процессе эволюции, но сохранившие при этом значительную степень функциональной гомологии и способность компенсировать утрату функции друг друга. Можно предположить, что одновременная блокада КОР и NOR рецепторов повысит клиническую эффективность фармакотерапии. По-видимому, наиболее перспективной может оказаться разработка двойных инверсных (обратных) агонистов КОР и NOR рецепторов. Данный обзор посвящен теоретическому обоснованию возможности рождения нового психофармакологического класса — блокаторов гиперактивной опиоидергической отрицательной обратной связи в системе награды мозга. Мы предлагаем для него название «гедолиберанты», как отражающее механизм освобождения от патологической супрессии эндогенной системы награды.

Ключевые слова: гедолиберанты, ангедония, гедонический дефицит, система награды, антинаграды, гедонический тонус, потенциал, ноцицептин, динорфин, каппа-опиоидный рецептор, КОР, NOR, паралог, инверсный агонист, опиоидный антагонист, атикапрант, навакапрант, икалкапрант, онделопран, ALKS-5461, LY2196044, LY2456302, LY2940094, BTRX-246040, терапевтически резистентная депрессия.

Информация об авторах:

Шагиахметов Фарид Шамилович* — e-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3130-3149>

Крупицкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Шамакина Инна Юрьевна — e-mail: shamakina@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9037-3932>

Анохин Петр Константинович — e-mail: petranokhin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7974-5077>

Аркус Максим Леонидович — e-mail: arkus.m@serbsky.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4506-0694>

Шайдеггер Юлия Михайловна — e-mail: scheidegger.y@serbsky.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8460-4121>

Как цитировать: Шагиахметов Ф.Ш., Крупицкий Е.М., Шамакина И.Ю., Анохин П.К., Аркус М.Л., Шайдеггер Ю.М. Опиоидные антагонисты как потенциальный новый психофармакологический класс

Автор, ответственный за переписку: Шагиахметов Фарид Шамилович — e-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com,

Corresponding author: Farid Sh. Shagiakhmetov — e-mail: kvrybakova@yandex.ru



для коррекции ангедонии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2026; 60:1:51-80. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-1-1179>

Конфликт интересов: Е.М. Крупицкий — заместитель главного редактора.

Opioid Antagonists as a Potential Novel Class of Psychopharmacological Agents for Management of Anhedonia

Farid Sh. Shagiakhmetov¹, Evgeny M. Krupitsky^{2,3}, Inna Yu. Shamakina¹, Petr K. Anokhin¹, Maksim L. Arkus¹, Yulia M. Scheidegger¹

¹V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

²V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

³I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Review article

Summary. The «anti-reward» system is closely linked to the functions of kappa-opioid (KOP) and nociceptin opioid (NOP) receptors. Their hyperactivation suppresses dopaminergic neurotransmission and leads to the development of anhedonia and negative affective states. Opioid antagonists aimed at suppression of the anti-reward system represent a potentially novel class of psychopharmacological agents. Their action is directed not at stimulation of reward mechanisms, unlike traditional antidepressants, but at weakening hyperactive anti-reward processes. However, drugs currently undergoing clinical trials block only one type of receptor — KOP. This selective targeting may explain the disappointing results of phase 3 clinical trials of three kappa-opioid antagonists (aticaprant, navacaprant, ALKS-5461). A possible reason for the failure of KOP antagonists may be their lack of ability to prevent spontaneous (constitutive) receptor activation. Critically, if treatment-resistant depression results from increased constitutive activity of KOP receptors, then neutral KOP receptor antagonists are not ideal pharmacotherapeutic tools.

KOP and NOP receptors are evolutionary paralogs formed by duplication of a single ancestor gene. They diverged during evolution but retained some degree of functional homology thus being able to compensate for each other's loss of function. It can be assumed that simultaneous blockade of both KOP and NOP receptors would increase the clinical efficacy. Apparently, development of dual inverse agonists of both KOP and NOP receptors may prove the most promising. This review represents a theoretical basis for the emergence of a new psychopharmacological class — antagonists (blockers) of hyperactive opioidergic negative feedback loop within the endogenous reward system. We propose the name «hedoliberants» for this class (from Greek 'hedone' meaning pleasure and Latin 'liberare' meaning to free), reflecting the mechanism of liberation from pathological suppression of the endogenous reward system.

Key words: hedoliberants, anhedonia, hedonic deficit, reward system, anti-reward system, hedonic tone, nociceptin, dynorphin, kappa-opioid receptor, KOP, NOP, paralog, inverse agonist, opioid antagonist, aticaprant, navacaprant, icalcaprant, ondelopran, ALKS-5461, LY2196044, LY2456302, LY2940094, BTRX-246040, treatment-resistant depression.

Information about the authors:

Farid Sh. Shagiakhmetov* — e-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3130-3149>

Evgeny M. Krupitsky — e-mail: kruenator@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Inna Yu. Shamakina — e-mail: shamakina@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9037-3932>

Petr K. Anokhin — e-mail: petranokhin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7974-5077>

Maksim L. Arkus — e-mail: arkus.m@serbsky.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4506-0694>

Yulia M. Scheidegger — e-mail: scheidegger.y@serbsky.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8460-4121>

To cite this article: Shagiakhmetov FSh, Krupitsky EM, Shamakina IYu, Anokhin PK, Arkus ML, Scheidegger YuM. Opioid Antagonists as a Potential Novel Class of Psychopharmacological Agents for Management of Anhedonia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2026; 60:1:51-80. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-1-1179>. (In Russ.)

Conflict of interest: Evgeny M. Krupitsky is a deputy editors-in-chief.

Гедонический дефицит, определяемый как снижение способности испытывать удовольствие, интерес и получать удовлетворение от деятельности, которая обычно приносила радость, представляет собой одну из важнейших проблем

современной психиатрии и психофармакологии. Этот феномен занимает центральное место в патофизиологии депрессии, посттравматического стресса, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и других состояний,

связанных с нарушением мотивационного функционирования, таких как шизофрения и болезнь Паркинсона.

Традиционные подходы к терапии, включая применение антидепрессантов, антипсихотиков и стабилизаторов настроения, не всегда оказываются эффективными, особенно в отношении восстановления гедонической функции. Несмотря на успехи в разработке антидепрессантов, антипсихотиков и других психофармакологических средств, значительная часть пациентов продолжает испытывать устойчивые симптомы гедонического дефицита (в широком понимании — дефицита положительных эмоций и мотивации), что подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических подходов. Исследования выявили связь между ангедонией и суицидальными мыслями, независимо от наличия депрессии [48, 111, 15]. Большое количество исследований указывает на то, что уровень активности системы награды мозга (reward system), в частности мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических систем, определяет гедонический тонус в конкретный момент времени. В соответствии с этим, упрощенно, повышение синаптического уровня или частоты высвобождения дофамина воспринимается как удовольствие, снижение его уровня наоборот — вызывает дисфорию, подавленное настроение, апатию или ангедонию (в зависимости от региона головного мозга) [204].

Опиоидная система является одним из наиболее мощных регуляторов дофаминергической системы награды. Многие привыкли связывать эффекты опиоидных агонистов (стимуляторов опиоидных рецепторов) с эйфорией. Однако такое «гедомиметическое» действие характерно лишь для агонистов мю-опиоидных (MOP) рецепторов и, в меньшей степени, дельта-опиоидных (DOP) рецепторов, что связано с повышением под их действием уровня дофамина в прилежащем ядре (nucleus accumbens; NAc) — ключевом центре системы награды мозга. В то же время помимо упомянутых существует еще два опиоидных рецептора, о которых мало говорят в практических руководствах, поскольку их селективные лиганды пока не имеют регуляторного одобрения — каппа-опиоидные (KOP) и ноцицептиновые (NOP) рецепторы. В отличие от MOP и DOP рецепторов, стимуляция KOP и NOP рецепторов оказывает «гедолитическое» действие, снижая уровень дофаминергической нейротрансмиссии в прилежащем ядре. Так, попытки создать опиоидный анальгетик на основе соединений, селективно стимулирующих центральные KOP рецепторы, не увенчались успехом по причине депрессогенного, продисфорического, проангедонического и психотомиметического действия этих соединений. Таким образом, по влиянию на гедонический потенциал опиоидные рецепторы можно разделить на два функционально противоположных полюса. «Антигедонический» полюс опиоидной системы в литературе относят к так называемой системе

«антинаграды» мозга [210]. Система антинаграды рассматривается как составная часть системы стресс-реактивности. [89]. Эндорфины и динорфины оказывают диаметрально противоположное действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. β -эндорфин, стимулирующий MOP рецепторы, оказывает тоническое торможение на секрецию кортикотропин релизинг фактора (CRF), тогда как агонист KOP динорфин повышает уровень CRF и плазменный кортикостерон [249].

Традиционно, действие антидепрессантов направлено на усиление моноаминергических процессов в лимбической системе и коре, что можно рассматривать как мягкий вариант стимуляции системы награды. Психоактивные вещества, чрезмерно повышающие уровень дофамина в системе награды, запускают гомеостатический процесс, призванный снизить ее избыточную активность. Главным механизмом развития толерантности к «гедомиметическому» (например, эйфоризирующему) действию психоактивных веществ считается повышение активности системы антинаграды [91,92,33]. Вероятно, аналогичным образом эта система может аннулировать и эффекты антидепрессантов, в случае стойкой гиперактивации, определяя терапевтическую резистентность, в частности, при депрессии.

Таким образом, в качестве одной из перспективных мишеней для разработки инновационных антидепрессантов является система антинаграды мозга [96, 163]. Предполагается, что блокаторы KOP и/или NOP рецепторов будут увеличивать дофаминергическую нейротрансмиссию в случаях, когда снижение активности системы награды вызвано повышенным тонусом каппа-опиоидной и/или ноцицептиновой систем. Каппа-опиоидная система, активно вовлечена в регуляцию эмоциональных состояний и помимо ангедонии, играет роль в развитии диссоциации (деперсонализации/ дереализации), дисфории, а также реакции на стресс [96, 163, 217, 143, 102]. Способность динорфина снижать дофаминергическую нейротрансмиссию в ЦНС поистине велика. По этой причине предполагается, что до тех пор, пока дофаминергическая нейротрансмиссия не будет освобождена из-под гнета каппа-опиоидной сигнализации, эффективность антидепрессантов может оставаться недостаточной. Три селективных антагониста KOP рецепторов (атикапрант, навакапрант и икалкапрант) и один селективный антагонист NOP рецепторов (LY2940094 или VTRX-246040), находились или находятся на стадии клинических исследований для лечения резистентной депрессии, недостаточного ответа на первый антидепрессант и депрессии с выраженной ангедонией. Однако, на данный момент их эффективность оказалась ниже, чем ожидалось.

Ниже представлен обзор доклинических и клинических исследований, определивших высокий интерес к разработке блокаторов этих рецепторов, а также обсуждаются возможные причины недостаточной клинической эффективности

селективных нейтральных антагонистов КОР и NOP рецепторов.

О гедоническом потенциале как о независимой клинической дименсии

Ангедония (от греч. «an-» — отсутствие, «hedone» — удовольствие) — это неспособность испытывать удовольствие от ранее приятных и значимых для человека стимулов. Гедонический тонус или гедонический потенциал — это способность человека переживать положительные эмоции и удовольствие от различных жизненных событий и социальных взаимодействий [131]. Гедонический тонус можно рассматривать как одну из клинических дименсий [4, 97]. В рамках дименсионального подхода ангедония является трансдиагностическим (наблюдаемым при многих психических расстройствах) феноменом и может оцениваться количественно в спектре от нормального ощущения удовольствия до полной утраты способности к удовольствию. Эта дименсия может пересекаться с другими, такими как сниженное настроение, тревожность, дисфория, апатия и др. [159, 160, 109, 97]. Концепцию ангедонии целесообразно рассматривать как дефицит сразу в нескольких аспектах обработки вознаграждения.

Результаты поведенческих экспериментов указывают, что ангедония включает отдельные компоненты, связанные с непосредственным получением (консуммацией) удовольствия [liking] («нравится»), желанием/предвкушением [wanting] («хочу») и обучением [learning] (прогнозирование вознаграждения). [235]. Центральное место в патогенезе ангедонии занимает дисфункция дофаминергической системы, особенно путей из вентральной области покрышки (ventral tegmental area; VTA) в прилежащее ядро (NAc) и префронтальную кору (PFC). Снижение дофаминергической передачи в этих структурах снижает мотивацию и способность предвосхищать удовольствие [38]. Ангедония в широком смысле понимаемая как дефицит положительных эмоций (радости, удовольствия, интереса и мотивации) чаще наблюдается в рамках депрессивного синдрома, диссоциативных нарушений после пережитой психотравмы и при зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [159, 160, 73]. Согласно DSM-5 для диагностики большого депрессивного расстройства (БДР) помимо сниженного настроения обязательно должно иметь место снижение интереса/удовольствия. Ангедония на сегодняшний день не имеет специфических средств коррекции и часто определяет терапевтическую резистентность состояний, в рамках которых развивается. Низкий гедонический тонус является сильным предиктором плохого ответа, независимо от тяжести депрессии и типа используемого антидепрессанта [218, 130, 204, 49, 109].

Пациенты с наркотической зависимостью менее чувствительны к приятным, но не связанным с наркотиками стимулам. Становление ангедонии определяет переход от рекреационного использо-

вания к зависимости от ПАВ. Существует сильная корреляция между ангедонией и патологическим влечением к ПАВ (крейвингом). В свою очередь, актуализация патологического влечения в ремиссии является основным предиктором рецидива наркопотребления [158, 86, 73, 195]. Симптомы диссоциации также имеют связь с девитализацией и гедоническим дефицитом.

Вероятно, диссоциация и ангедония имеют общие нейробиологические механизмы. В психологии диссоциация (от лат. dissociatio — разъединение, разобщение) — механизм психологической защиты, в результате которого окружающее воспринимается из разобщенной позиции словно происходящее с кем-то другим — как бы со стороны. Считается, что диссоциированная позиция защищает от невыносимых моральных страданий и обуславливает определенную степень эмоциональной анестезии персистирующей после пережитой психотравмы или психотического эпизода. Диссоциация разобщает связь бодрствующего сознания с реальной действительностью (дереализация) и собственной личностью (деперсонализация).

Следствием диссоциации может быть девитализация (от лат. de — избавление + vita — жизнь) — снижение яркости эмоциональной окраски событий, эмоциональная отстраненность от происходящего. Это состояние сопровождается субъективным ощущением внутренней пустоты, безжизненности окружающей действительности и отсутствия эмоциональной окраски происходящего. Люди с девитализацией могут описывать свое состояние как чувство «эмоциональной заморозки», «эмоционального онемения» [emotional numbing], будто они «перестали жить», «существуют автоматически» или как «смерть с открытыми глазами» [3, 2, 195, 185]. В психологической литературе термин «девитализация» часто используется как синоним ангедонии, поскольку это состояние характеризуется сниженной способностью испытывать не только отрицательные, но и положительные эмоции.

В психиатрической литературе «девитализация» редко используется как клинический термин, чаще используется термин «болезненная психическая анестезия». Пациенты часто описывают это как неспособность любить, радоваться, скорбеть или испытывать другие эмоции, при этом осознавая, насколько опустошительна эта утрата. Хотя это состояние чаще всего наблюдается в рамках депрессивных расстройств, ПТСР и шизофрении, ощущение отстраненности от самого себя или окружающего мира в чистом виде характерны для деперсонализационно-дереализационного расстройства [3, 2, 195, 185].

Согласно МКБ-11 (код 7B36) и DSM-5 (код 300.6) деперсонализационно-дереализационное расстройство характеризуется наличием постоянной или периодических эпизодов дереализации и/или деперсонализации. Деперсонализация определяется как переживание нереальности, отстраненности, нахождения в роли стороннего наблюдателя по отношению к своим мыслям,

чувствам, ощущениям, телу или действиям (например, перцептивные изменения, искаженное чувство времени, нереальное или отсутствующее «Я», эмоциональная анестезия). Дереперсонализация определяется как переживания нереальности, отстраненности по отношению к окружению (например, люди или объекты воспринимаются как нереальные, похожие на сон, туманные, безжизненные [lifeless] или визуально искаженные). Как и ангедония, диссоциация является важным предиктором терапевтической резистентности, влияющим на эффективность лечения у пациентов с тревогой, депрессией, ПТСР и расстройствами личности. Большая степень диссоциации в начале лечения предсказывает меньшее улучшение, а больший терапевтический ответ коррелирует с большим снижением диссоциации в процессе терапии [165, 154, 227].

**Динорфин/каппа-опиоидная
система — отрицательный регулятор
гедонического гомеостаза**

Вероятно, эволюционное назначение эндогенной опиоидной системы заключается в контроле запредельной болевой импульсации, а точнее вообще страдания как такового, в т.ч. и морального. И если мю-опиоидная активация эндорфинами, по-видимому, наиболее эффективна в подавлении ноцицептивной физической боли, то в механизмах эмоциональной анестезии ключевую роль играет активация каппа-опиоидных рецепторов. Шалфей предсказателей [*Salvia divinorum*] — галлюциногенное растение, которое содержит сальвинорин А, являющийся самым мощным и селективным агонистом КОР рецепторов известным на сегодня. Он вызывает выраженные диссоциативные эффекты, ощущение остановки времени, интенсивную дереперсонализацию, деперсонализацию, ощущение отсутствия физического тела и галлюцинаторные переживания. Сальвинорин А считается диссоциативным галлюциногеном [117, 66, 116, 100, 169]. Когда психика подвергается небольшим по количеству и выраженности тревожным переживаниям, транзитная диссоциация может гибко использоваться как физиологический защитный механизм, который защищает личность от чрезмерной травматизации. Напротив, при ПТСР диссоциация может стать всеобъемлющей и стойкой [67]. Ю.Л. Нуллер в 1993 г. в книге «Парадигмы в психиатрии» писал, что среди всех психопатологических регистров реагирования защитная функция деперсонализации наиболее очевидна [5]. Она возникает не только у психически больных после острых приступов психоза, протекающих с интенсивной тревогой и напряжением, но и у психически здоровых людей после крайне сильной тревоги, вызванной острой стрессорной ситуацией: например, угрозой жизни, пытками, стихийными бедствиями, гибелью собственного ребенка и т.п. Он писал, что роль тревоги в происхождении деперсонализации подтверждается тем, что у значительной части

больных, как правило, с относительно малой длительностью деперсонализации, последняя может быть оборвана большими дозами бензодиазепиновых транквилизаторов. В дальнейшем (при отсутствии лечения) она как бы отрывается от породившей ее тревоги, и анксиолитики становятся неэффективными в отношении деперсонализации. Нуллер также писал, что деперсонализация является мучительным состоянием, часто приводящим к суицидам, что деперсонализация значительно повышает терапевтическую резистентность тех психических расстройств, в рамках которых она возникает [5]. Нуллер предположил, что биологические механизмы психической анестезии и деперсонализации связаны с опиоидными рецепторами. Для проверки этой гипотезы был изучен эффект высоких доз неселективного блокатора опиоидных рецепторов налоксона у пациентов с синдромом деперсонализации. У трех из 14 исследованных пациентов симптомы деперсонализации полностью исчезли, а у семи пациентов наблюдалось их заметное уменьшение. Он писал — по-видимому, препараты этой группы в скором времени окажутся эффективным методом лечения деперсонализации [153]. В исследовании Glover (1993) 18 ветеранам боевых действий с ПТСР давали налмефен. 8 ветеранов продемонстрировали благоприятную реакцию с заметным уменьшением эмоциональной анестезии и других симптомов ПТСР, включая реакцию испуга, ночные кошмары, флэшбэки, навязчивые мысли и агрессию. Эффективность повышалась при увеличении дозы налмефена [65]. С точки зрения фармакологии и налоксон и налмефен являются высокоаффинными блокаторами опиоидных рецепторов, в том числе КОР. Помимо описанного выше диссоциативного действия Шалфея предсказателей в литературе имеются описания действия и других каппа-опиоидных агонистов у человека. У здоровых добровольцев введение стимуляторов КОР рецепторов [кетазоцин, спирадоллин, энадолин и др.] вызывает дисфорию, депрессию, диссоциацию и галлюциногенные эффекты, а также повышает уровень пролактина и кортизола. Все эти эффекты снимаются налоксоном [228, 30, 232, 174, 219, 237]. У жертв суицида и при депрессии, наблюдается значительное увеличение уровня мРНК продинорфина и самого динорфина в лимбических структурах [79, 21, 193]. Кроме того, Heikkilä et al. (1990) обнаружили, что повышенный уровень динорфина в спинномозговой жидкости пациентов с шизофренией коррелирует с ухудшением показателей по Шкале краткой психиатрической оценки (BPRS) [74]. В другом, более крупном исследовании у 120 госпитализированных пациентов с шизофренией Lindström (1996) обнаружил, что повышенный уровень динорфина является предиктором худших исходов заболевания [106]. Стресс является фактором риска развития ряда психических расстройств, включая депрессию [31]. Стресс увеличивает центральный уровень CRF, который в свою очередь увеличивает высвобождение динорфина

и соответственно активацию КОР рецепторов в различных структурах мозга [99]. При этом острый или субхронический стресс у грызунов вызывает иммобилизацию (неподвижность), которая предотвращается блокаторами КОР рецепторов и отсутствует у животных с нокаутом (инактивацией) гена, кодирующего динорфин или КОР рецептор [128, 21, 194]. Показано, что именно мезолимбическая дофаминовая система вовлечена в развитие этих стресспротекторных эффектов блокаторов КОР рецепторов [150]. Для дальнейшего рассмотрения следует уточнить, что все опиоидные рецепторы являются тормозными, а значит их активация приводит к гиперполяризации мембраны нейрона. Если опиоидные рецепторы локализованы на телах и дендритах нейрона, их активация приводит к снижению активности нейрона (снижение частоты разрядов). В случае пресинаптической локализации, это приводит к снижению высвобождения нейромедиатора в синаптическую щель [98]. Действие каппа-опиоидной системы не ограничивается ингибиторным влиянием на дофаминергическую систему. Динорфин также подавляет активность норадренергической и серотонинергической систем. Голубое пятно (*Locus coeruleus*; LC) является главным источником норадренергической иннервации структур ЦНС и играет важную роль в поддержании уровня бодрствования и когнитивном функционировании [177]. Норадренергические нейроны LC получают обильную иннервацию динорфин-содержащими нервными окончаниями [171]. Локализуясь пресинаптически, КОР рецепторы также снижают высвобождение возбуждающих аминокислот (глутамата) из афферентов LC [93]. КОР рецепторы экспрессируются также на телах и дендритах самих норадренергических нейронов LC [10]. Дорсальное ядро шва (*dorsal raphe nucleus*; DRN) является главным источником серотонинергической иннервации ЦНС. КОР рецепторы экспрессируются на телах серотонинергических нейронов DRN и пресинаптических окончаниях их проекций в стриатуме. Помимо снижения освобождения серотонина из пресинаптических окончаний, стимуляция КОР рецепторов приводит к транслокации серотонинового транспортера (SERT) из цитоплазмы в пресинаптическую мембрану и усилению его обратного захвата [96]. Вентральная область покрышки среднего мозга — ключевая структура системы награды. Здесь локализуются тела дофаминергических нейронов мезолимбического и мезокортикального путей. Мезолимбический путь — это проекция дофаминергических нейронов VTA в NAc. Мезокортикальный путь — проекция в префронтальную кору. КОР рецепторы экспрессируются на телах дофаминергических нейронов VTA и на их пресинаптических окончаниях, проецирующихся в прилежащее ядро и кору головного мозга. Активация этих рецепторов снижает высвобождение дофамина в эти структуры. КОР рецепторы, имеющие пресинаптическую локализацию на дофаминергических окончаниях в стриатуме, могут

быть непосредственно ассоциированы с DAT, положительно модулируя его активность и усиливая обратный захват дофамина [212, 87]. Показано, что прямая микроинфузия блокатора КОР рецепторов в прилежащее ядро вызывает антидепрессивный эффект [150, 213, 96, 210]. Прилежащее ядро стриатума состоит главным образом из ГАМКергических (тормозных) среднеразмерных шипиковых нейронов (*Medium(-sized) Spiny Neurons*; MSN) [192]. Особая популяция MSN в стриатуме экспрессирует на своих телах D1 рецепторы (возбуждающие) (D1-MSN). Эти нейроны считаются основным источником динорфина в стриатуме и устанавливают синаптические контакты на пресинаптических окончаниях (аксо-аксональные синапсы) дофаминергических нейронов [208, 142]. Экспрессия динорфина в стриатуме индуцируется одновременной активацией D1 и NMDA рецепторов [200]. Интрастриарная перфузия агониста D1 рецепторов SKF38393, приводит к повышению концентрации динорфина в диализате, что коррелирует с локальным снижением уровня дофамина [233]. Антагонисты D1 или NMDA рецепторов [40, 46, 233], либо нокаут гена D1 рецептора предотвращают влияние не прямых дофаминергических агонистов на уровень динорфина. В прилежащем ядре активация дофаминовых D1 рецепторов, расположенных на телах и дендритах MSN прямого пути, запускает внутриклеточные каскады, приводящие к фосфорилированию транскрипционного фактора CREB. CREB (*cAMP response element-binding protein*) — транскрипционный фактор, специфически связывающийся с последовательностями ДНК, именуемыми CRE (*cAMP response elements*), в промоторах определенных генов. Активация D1 рецепторов приводит к фосфорилированию транскрипционного фактора CREB и, в свою очередь, активации транскрипции мРНК продинорфина и синтеза динорфина. Таким образом, каппа-опиоидная система выступает в роли отрицательной обратной связи, призванной подавлять избыточную дофаминергическую нейротрансмиссию в прилежащем ядре вентрального стриатума [203, 126, 142, 215, 19, 149]. D1-MSN, экспрессирующие динорфин [88], в составе прямого пути направляют проекции в VTA [200, 210]. В VTA КОР рецепторы локализованы на телах и дендритах дофаминергических нейронов лишь мезокортикального, но не мезолимбического пути [119, 42, 202]. Это отчасти проливает свет на возможный механизм реципрокных отношений дофаминергической активности в мезолимбической и мезокортикальной системах, когда гиперактивация дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе, через активацию D1 рецепторов приводит к повышению уровня динорфина в VTA, торможению мезокортикальных дофаминергических нейронов и снижению уровня дофамина в префронтальной коре. Интракраниальная самостимуляция (*intracranial self-stimulation*, ICSS) — это экспериментальная процедура, при которой животное стимулирует определённые области мозга

через имплантированные электроды. Эта методика широко используется для изучения системы награды и мотивации на животных. Электрод имплантируется в структуры, связанные с вознаграждением, такие как медиальный пучок переднего мозга (medial forebrain bundle; MFB), VTA или NAc. Животное производит стимуляцию, нажимая рычаг. Электрический импульс возбуждает нейроны, связанные с ощущением удовольствия. Животные быстро обучаются стимулировать себя вплоть до полного игнорирования других потребностей, таких как еда или вода. Гедонический порог [hedonic threshold] — это минимальная сила электрического импульса, которая вызывает чувство удовольствия, достаточное для поддержания самостимуляции. Гедонический порог позволяет количественно оценивать активность системы награды и ее изменение под воздействием тех или иных факторов. Снижение порога (требуется меньшее напряжение) указывает на усиление чувствительности к вознаграждению (например, при воздействии наркотиков). Повышение порога наблюдается в моделях депрессии, под влиянием хронического стресса, или на фоне синдрома отмены ПАВ [239, 26]. Для оценки гедонического порога также используется так называемый прогрессивный график подкрепления (progressive ratio schedule; PR). Это метод, используемый для оценки силы мотивации животного к вознаграждению, такому как еда, электрическая стимуляция системы награды или наркотика. PR используется для оценки того, сколько усилий животное готово приложить для получения награды. Животное обучается выполнять задачу (например, нажимать на рычаг), чтобы получить вознаграждение (электрическую стимуляцию системы награды или внутривенное введение наркотика). Количество усилий (нажатий), необходимых для получения одного вознаграждения, прогрессивно увеличивается (например, животное должно нажать рычаг 1 раз, затем 5, затем 10 и так далее). Брейкпойнт (точка прекращения) — это максимальное количество усилий, которое животное готово приложить для получения очередного вознаграждения. Высокий брейкпойнт отражает сильную мотивацию, в то время как низкий свидетельствует о снижении ценности вознаграждения или потере мотивации [14, 173]. PR используется для измерения силы мотивации животного к получению наркотика. Это позволяет оценивать их наркогенный потенциал. Животные часто демонстрируют высокий брейкпойнт для наркотиков, таких как кокаин, героин или метамфетамин. Это указывает на то, что наркотики делают систему награды гиперреактивной. Более высокая доза наркотика обычно увеличивает мотивацию, повышая брейкпойнт. Например, кокаин вызывает более высокие уровни мотивации, чем никотин или алкоголь. При ICSS метод PR используется для оценки, как те или иные вещества влияют на готовность животного работать за стимуляцию. Введение наркотиков снижает гедонический порог, повышая ценность ICSS, и увеличивает брейкпойнт, указывая,

что животное готово выполнять больше работы ради стимула. В отсутствие наркотика животное может продемонстрировать нормальный брейкпойнт и порог ICSS. Брейкпойнт служит показателем мотивации к получению подкрепления и используется как животный эквивалент крейвинга (патологического влечения к веществу) [14,26]. Ангедонические состояния, такие как синдром отмены алкоголя, хронический неизбежный стресс или депрессия, сопровождаются повышением порога ICSS [26]. Агонисты KOP рецепторов, такие как сальвинорин А, повышают порог ICSS, что указывает на подавление системы награды, вызывая эффекты, аналогичные депрессивным расстройствам у человека [25, 27]. Сальвинорин А снижает мотивацию к вознаграждению и на PR, демонстрируя свои аверсивные и антимотивационные свойства [164]. Системное введение агонистов KOP рецепторов интактным животным повышает порог ICSS [25, 213], тогда как введение антагонистов KOP рецепторов не изменяет его, свидетельствуя о том, что система «награды» в обычных условиях не находится под тоническим ингибирующим влиянием каппа-опиоидной системы. То есть, в базовом (эутимном) физиологическом состоянии KOP рецепторы являются «молчащими» [213]. Агонисты KOP рецепторов, снижают подкрепляющее действие алкоголя [112, 13, 107, 148] и наркотиков за счет подавления мезолимбической дофаминергической нейротрансмиссии [236]. Так, системное введение KOP-агонистов дозозависимо снижает самовведение кокаина и морфина у интактных крыс [64, 188]. В исследовании Negus et al. (1999) для оценки влияния на подкрепляющее действие кокаина у интактных (без зависимости) обезьян, агонист KOP рецепторов U50,488 вводился до начала самовведения кокаина с использованием прогрессивного графика подкрепления. Стимуляция KOP рецепторов значительно подавляла мотивацию к получению кокаина, что проявлялось в снижении брейкпойнта [146]. Эти результаты предоставляют надежные доказательства ингибирующего эффекта стимуляции KOP рецепторов на вознаграждающие эффекты ПАВ у интактных (без зависимости) животных. Однако у зависимых животных после разрешения синдрома отмены, введение KOP-агонистов повышает потребление ПАВ и может быть интерпретировано, как попытка животного преодолеть ангедонию, вызванную стимуляцией KOP рецепторов [220, 77]. В отличие от интактных животных, у особей со сформированной зависимостью снижение потребления ПАВ достигается за счет введения блокаторов KOP рецепторов, что свидетельствует о гиперактивации каппа-опиоидной системы при становлении синдрома зависимости и отражает механизмы развития толерантности к гедоиметическому действию веществ и становления ангедонического компонента синдрома отмены [230]. Вещества, повышающие уровень дофамина в прилежащем ядре, вызывают у животных формирование условно-рефлекторного предпочтения места (УРПМ)

[conditioned place preference]. Таким действием, в частности, обладают наркотические анальгетики (стимуляторы MOR рецепторов), стимуляторы (ингибиторы обратного захвата или стимуляторы высвобождения дофамина), алкоголь и каннабиноиды. Стимуляторы KOR рецепторов же наоборот — вызывают формирование условно-рефлекторного избегания места (УРИМ) [conditioned place aversion], когда животные демонстрируют стремление избегать ситуаций или мест, ассоциированных с эффектом этих веществ [1, 25]. Показано, что за аверсивное (от англ. aversion — отвращение) действие каппа-опиоидных агонистов отвечают KOR рецепторы, локализирующиеся на дофаминергических нейронах [34, 231]. О связи стресса, депрессии и рецидивов зависимости хорошо известно. Стресс связан с повышением высвобождения кортикотропин-релизинг фактора (CRF), который увеличивает образование АКТГ в гипофизе и таким образом повышает синтез глюкокортикоидов (кортизола) в надпочечниках. В головном мозге выброс CRF является главным событием, посредством которого стресс вызывает активацию динорфин/каппа-опиоидной системы. Показано, что аверсивный эффект стресса (УРИМ, связанного со стрессом) отсутствует у особей с нокаутом гена продинорфина. Аналогичное избегание места вызывает введение CRF. Однако у особей с нокаутом гена продинорфина такое избегание отсутствует. Показано, что стресс вызывает фосфорилирование (маркер активации) KOR в прилежащем ядре, VTA, амигдале и гиппокампе. Таким образом, дисфорический компонент поведения, связанного со стрессом, опосредуются повышенным синтезом динорфина под воздействием CRF и активацией KOR рецепторов [99, 114, 17, 194]. Животные модели УРИМ и самовведения наркотиков широко используются для исследования различных триггеров рецидива поведения, направленного на поиск наркотика (модель рецидива наркопотребления у человека). Животным сначала дают стимул (например, наркотик) в одном из двух различно оформленных мест, а затем измеряют время, где они предпочитают находиться. После формирования стойкого предпочтения места, связанного с введением наркотика или стабильного самостоятельного введения наркотика посредством нажатия на рычаг, животные подвергаются процедуре угашения [extinction] предпочтения места при которой ранее усвоенная ассоциация между стимулом и реакцией исчезает, поскольку стимул больше не подкрепляется (животное перестает получать наркотик в предпочитаемом месте) [1, 25, 92, 196]. После достижения угашения УРИМ рецидив предпочтения места или нажатия на рычаг может быть вызван введением дозы этого наркотика (т. н. «праймингом») (рецидив, вызванный веществом — drug-induced reinstatement), или воздействием острого стрессора (рецидив, вызванный стрессом — stress-induced reinstatement). Считается, что стрессовые события представляют собой основные событийные факторы риска возникновения депрессивных [18] и

аддиктивных [92] расстройств. Таким образом, зависимость и стресс тесно взаимосвязаны, а лежащая в их основе общность нейробиологических механизмов представляет собой фактор, определяющий их коморбидность [6]. Показано, что сигнализация, опосредуемая KOR рецепторами, определяет стресс-индуцированное возобновление поиска наркотика у животных. При этом предварительное введение антагониста KOR рецепторов (JDTic, либо nog-BNI) значительно снижало стресс-индуцированное (электрошок) восстановление угасшего самовведения кокаина [17,170]. Кроме того, воздействие острого или повторного стресса восстанавливало УРИМ кокаина у мышей дикого типа (с функционирующими генами), но не у мышей с нокаутом гена, кодирующего KOR рецептор или продинорфин, а также после фармакологической блокады KOR рецепторов [170]. Стресс усиливает УРИМ, вызванное кокаином, и этот эффект имитируется внутривенным введением агониста KOR рецепторов [128]. Было показано, что хроническое воздействие наркотиков усиливает эндогенную каппа-опиоидную сигнализацию. Повторное воздействие кокаина увеличивает концентрацию динорфина в прилежащем ядре и VTA [199]. Аналогичным образом, длительное самовведение героина приводит к увеличению экспрессии продинорфина в прилежащем ядре и миндалине мозга [201]. Хроническое употребление алкоголя также было связано с увеличением экспрессии динорфина в NAc [166,107]. В исследовании посмертных тканей 14 алкоголиков по сравнению с 14 здоровыми контрольными субъектами, увеличение мРНК продинорфина и пептидов динорфина A и B наблюдалось в дорсолатеральной PFC, а также увеличение мРНК KOR рецептора в орбитофронтальной коре [16].

Клинические исследования антагонистов KOR рецепторов

По данным ВОЗ, в мире 300 миллионов человек страдает от депрессивных расстройств и ежегодно 1 миллион человек погибает в результате самоубийства. Треть пациентов с депрессией являются резистентными к лечению двумя или более антидепрессантами. 30% пациентов с резистентной депрессией не реагируют ни на какое дальнейшее лечение [9,127]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2а с доказательством механизма действия [proof-of-mechanism study] изучало атикапрант при лечении ангедонии у пациентов с расстройствами настроения или тревогой. Исследование показало, что у пациентов, получавших атикапрант (10 мг/день в течение 8 недель), наблюдалось значительное увеличение вентральной стриарной (локация прилежащего ядра) активации во время ожидания вознаграждения в задании на отсрочку денежного стимула, измеренное с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), по сравнению с группой плацебо.

Наблюдаемое воздействие атикапранта на области мозга, связанные с удовольствием, и снижение ангедонии, оцененное с помощью шкалы удовольствия Снейта-Гамильтона (SHAPS), указывали на его потенциал в качестве терапии ангедонии [95]. Эффективность и безопасность атикапранта в качестве дополнения к антидепрессанту при большом депрессивном расстройстве (БДР) изучалась в плацебо-контролируемом исследовании фазы 2. В нем приняли участие 184 пациента с БДР с продолжающимся эпизодом средней и тяжелой степени тяжести (MADRS ≥ 25), несмотря на адекватный курс антидепрессанта группы СИОЗС/СИОЗСН в течение ≥ 6 недель. Первичной конечной точкой было улучшение балла MADRS через 6 недель у тех, кто не отреагировал на плацебо в течение 3-недельной вводной фазы. Хотя общая разница по MADRS была всего 2,1 балла (клинически не значимое различие) в пользу атикапранта, она была статистически значима ($p = 0,04$). Наибольший эффект наблюдался у пациентов с высокой степенью ангедонии на исходном уровне, однако статистически значимого улучшения по SHAPS (ангедония), CGI-S (тяжесть) и HAM-A (тревога) не было [190, 71]. В марте 2025 года компания Джонсон и Джонсон (J&J) объявила о прекращении программы фазы III (VENTURA), поскольку препарат не продемонстрировал достаточной эффективности в качестве адъювантной терапии у пациентов с большой депрессией, несмотря на хороший профиль безопасности¹.

J&J в конце 2023 года прогнозировала пик продаж атикапранта в размере от 1 до 5 миллиардов долларов в год. J&J пока не отказалась от атикапранта окончательно, отметив, что молекула безопасна и хорошо переносится. Фармацевтическая компания заявила, что «рассматривает возможности разработки атикапранта в других областях с высокой неудовлетворенной потребностью»². В январе 2025 года компания Neumora сообщила, что ее селективный каппа-опиоидный антагонист навакапрант не продемонстрировал достаточной эффективности при тяжелом депрессивном расстройстве в ходе первого из трех исследований фазы 3 KOASTAL-1³. В исследовании фазы 2 навакапранта первичная конечная точка не была достигнута в популяции эффективности (всех завершивших исследование по протоколу), которая включала участников с умеренной депрессией без терапевтической резистентности.

¹ Johnson & Johnson statement on Ventura program [jnj.com]. Jnj; 2025 [updated 6 March 2025; cited 22 July 2025]. Available at: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-statement-on-ventura-program>

² J&J fails an Ace Ventura, stopping phase 3 depression program over insufficient efficacy [fiercebiotech.com] Fierce Biotech. [updated 7 March 2025; cited 22 July 2025]. Available at: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/jj-fails-ace-ventura-stopping-phase-3-depression-program-over-insufficient-efficacy>

³ Neumora stumbles at start of phase 3 depression readout run, sending stock down 80% [fiercebiotech.com]. Fierce Biotech; 2025 [updated 2 January 2025; cited 22 July 2025]. Available at: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/neumora-stumbles-start-phase-3-depression-readout-run-sending-stock-down-80>

На 8-й неделе разница по шкале HAMD-17 при применении навакапранта по сравнению с плацебо не была статистически значима. Тем не менее, статистически значимое улучшение при применении навакапранта в отношении симптомов депрессии, включая ангедонию, было достигнуто в подгруппе пациентов с умеренным и тяжелым БДР. В предварительно определенной подгруппе с умеренным или тяжелым БДР (исходный балл HAMD-17 ≥ 22 ; $n = 100$) навакапрант статистически значимо улучшал балл по HAMD-17 в обеих временных точках (разница 3,0 и 2,8 балла соответственно) и SHAPS на 8 неделе (4,8 балла) по сравнению с плацебо. Профиль безопасности был благоприятным [125]. Ранее не получил одобрения FDA комбинированный опиоидный антагонист ALKS-5461 компании Alkermes. ALKS-5461 — это бупренорфин (частичный агонист MOP и нейтральный антагонист KOP рецепторов) в комбинации с самидорфаном (антагонист MOP рецепторов).

До выхода на клиническую стадию разработки селективных блокаторов KOP рецепторов, предпринимались попытки использовать каппа-опиоидный антагонизм бупринорфина, добавив к нему антагонист MOP рецепторов, чтобы нейтрализовать наркотический потенциал, связанный со стимуляцией последних [63,108]. Во II фазе двухэтапного последовательного параллельного сравнительного исследования включались пациенты с большим депрессивным расстройством, у которых наблюдался неадекватный ответ на 1 или 2 курса лечения антидепрессантами. ALKS-5461 через 4 недели превосходил плацебо по трем показателям эффективности [53]. В исследовании фазы 3 FORWARD-3 пациенты с большим депрессивным расстройством и неадекватным ответом на терапию антидепрессантами получали ALKS-5461 или плацебо в течение 6 недель. Различий в ответе по шкале MADRS или показателях ремиссии между группами не было, однако ALKS-5461 улучшал общую тяжесть симптомов депрессии.

Результаты эффективности по первичной конечной точке не достигли статистической значимости [244]. Два многоцентровых РКИ (FORWARD-4 и FORWARD-5) фазы 3 также оценивали безопасность и эффективность ALKS-5461 по тому же показанию (Fava et al., 2020). FORWARD-5 достиг первичной конечной точки и превзошел плацебо по шкале MADRS. Однако FORWARD-4 не достиг аналогичной первичной конечной точки. Объединенный анализ испытаний FORWARD-4 и FORWARD-5 продемонстрировал большее снижение общих баллов MADRS от исходного уровня для ALKS-5461 по сравнению с плацебо [54]. Тем не менее в 2018 году FDA отказало в регистрации ALKS 5461 для лечения резистентной депрессии из-за «недостаточных доказательств эффективности для предлагаемого показания»⁴. Чрезмерный

⁴ FDA advisors overwhelmingly reject Alkermes' depression drug [biospace.com]. BioSpace; 2018 [updated 2 November 2018; cited 22 July 2025]. Available at: <https://www.biospace.com/article/fda-advisors-overwhelmingly-reject-alkermes-depression-drug>

и непредсказуемый плацебо-эффект «размывает» терапевтический ответ нивелируя, статистическую значимость различий. Одним из подходов к снижению ответа на плацебо является включение вводного периода в несколько недель в дизайн РКИ, в котором все набранные участники будут получать плацебо, а их первоначальный ответ будет отслеживаться до рандомизации в активную и контрольную группы. Предполагается, что участники, реагирующие на плацебо, с большей вероятностью будут реагировать на плацебо также во время периода дозирования.

Предполагается, что исключение группы, склонной к реакции на плацебо, из окончательного анализа может принести пользу обнаружению сигнала эффективности препарата [55]. В исследовании атикапранта фазы 2, упомянутом выше, в качестве одной из процедур оптимизации использовался вводный период приема плацебо в обеих группах. Авторы определили две популяции: первую, обогащенную участниками, которые не отреагировали на вводный период плацебо (eITT), и вторую, включающую всех участников независимо от их ответа во время вступительного периода (fITT).

Результаты, однако, оказались противоположными прогнозируемым. Улучшение по MADRS, производимое атикапрантом, было сильнее в популяции fITT, чем в популяции eITT [190]. Предполагается, что ожидания, связанные с эффектом плацебо/ноцебо, обусловлены взаимодействием между системой награды и взаимосвязанными системами аверсивных эмоций, которые регулируются, в том числе, динорфином [134, 229]. Полученный результат можно рассматривать как усиление динамики вознаграждения/аверсии, которая должна быть особенно заметна у субъектов, у которых все еще сохранялась активная реакция на плацебо во время вводной фазы. Этот феномен мы подробно обсудим ниже в контексте агонист-независимой (конститутивной) активации КОР рецепторов [134].

Функциональная поляризация опиоидной системы в процессе эволюции

Эволюция опиоидных рецепторов тесно связана с двумя раундами глобальной дупликации генома, которые произошли на ранних этапах эволюции позвоночных. Эти события сыграли ключевую роль в диверсификации генов, включая те, что кодируют опиоидные рецепторы. Эти дупликации увеличили количество генов в геноме и создали множество паралогных (паралогичных) генов, которые могли адаптироваться для выполнения новых или специализированных функций [101, 207]. На Рис.1 показана схема, отражающая эволюционную дивергенцию генов опиоидных рецепторов. У общего предка позвоночных был один ген-прототип, кодирующий древний опиоидный рецептор. Этот рецептор был связан с передачей сигналов через ингибиторные G-белки. Первый раунд дупликации (R1) произошел около 500–550

миллионов лет назад, на стадии общего предка позвоночных, и привел к образованию двух генов опиоидных рецепторов: (1) μ/δ -предшественник и (2) κ /ORL1-предшественник. Эти два рецептора начали развиваться независимо, специализируясь на взаимодействии с дивергировавшими пептидными лигандами. Второй раунд (R2) произошел около 450 миллионов лет назад, в раннем палеозое и привел к возникновению четырех современных типов опиоидных рецепторов: μ - (MOP), δ - (DOP), κ - (KOP) и ORL1- (NOP) [47,101,205,206].

Таким образом, наибольшее эволюционно-генетическое родство прослеживается между парами генов, кодирующих рецепторы KOP/NOP и MOP/DOP. Это объясняет наблюдаемую функциональную поляризацию в регуляции дофаминергической нейротрансмиссии в мезокортико-лимбических путях — супрессию и фасилитацию соответственно. В этом контексте особый интерес представляет фармакодинамика первого открытого панантагониста опиоидных рецепторов AT-076. Установлено, что это соединение действует как неконкурентный инактивирующий антагонист в отношении рецепторов KOP/NOP, тогда как для пары MOP/DOP оно проявляет свойства конкурентного короткодействующего антагониста [245].

Как известно MOP и DOP рецепторы расположены на ГАМКергических нейронах, оказывающих в фоновом режиме тоническое ингибирующее воздействие на активность дофаминергических нейронов системы награды. Эти ГАМКергические нейроны в физиологическом состоянии осуществляют фоновый ингибиторный контроль частоты спонтанных разрядов дофаминергических нейронов VTA. Поскольку все опиоидные рецепторы являются тормозными (сопряженными с ингибиторным Gi-белком), активация MOP и DOP рецепторов приводит к снижению активности этих ГАМКергических нейронов. Лишившись ГАМКергического торможения, дофаминергические нейроны повышают частоту спонтанных разрядов, что увеличивает уровень дофамина в прилежащем ядре до супрафизиологического уровня. С этим связывают эйфорию, которая возникает при введении μ -опиоидных анальгетиков [182, 78].

KOP рецепторы локализируются в соматодендритных областях дофаминергических нейронов [78]. Примечательно, что блокада KOP рецепторов не вызывает увеличения частоты разряда дофаминергических нейронов системы награды [120,50], что свидетельствует о том, что динорфинергическая нейротрансмиссия является «молчащей», то есть, динорфин в фоновом режиме не выделяется и не ингибирует дофаминергическую передачу. По этой причине, блокада KOP рецепторов не вызывает эйфорию [118, 120].

Рецепторы ноцицептина (NOP) аналогичным образом экспрессируются на телах дофаминергических нейронов VTA (Рис. 2). В частности, было обнаружено ко-локализованное присутствие мРНК NOP и фермента синтеза дофамина тирозин-гидроксилазы (ТН) в этих нейронах, что указывает на экспрессию в них [152, 44, 85].

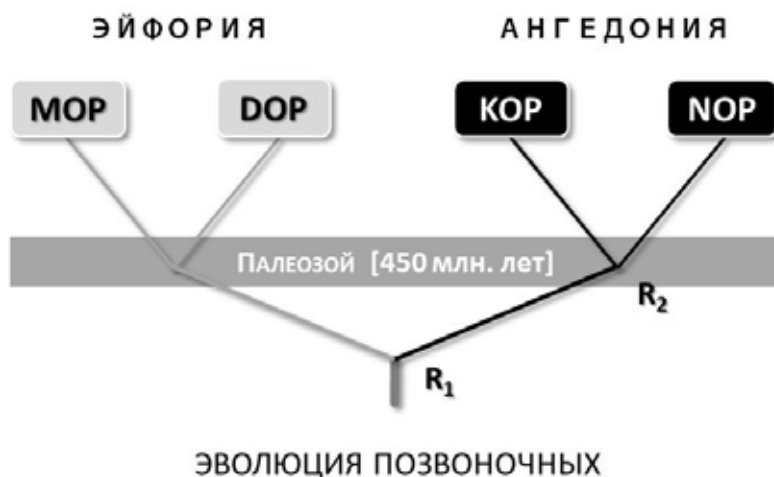


Рис. 1. Функциональная поляризация опиоидных систем в процессе эволюции. Из одного общего опиоидного гена-предшественника около 500 млн лет назад возникли два прототипических опиоидных рецептора: μ/δ и κ /ORL1. Примерно 450 млн лет назад в результате повторной дупликации генома образовались 4 современных типа опиоидных рецепторов: μ - (MOP), δ - (DOP), κ - (KOP) и ORL1- (NOP).

Fig. 1. Functional polarization of opioid systems during evolution. Two prototypical opioid receptors, μ/δ and κ /ORL1, arose from a single common opioid ancestor gene about 500 million years ago. About 450 million years ago second round of gene duplication gave rise to the four modern opioid receptor types: μ - (MOP), δ - (DOP), κ - (KOP), and ORL1- (NOP).

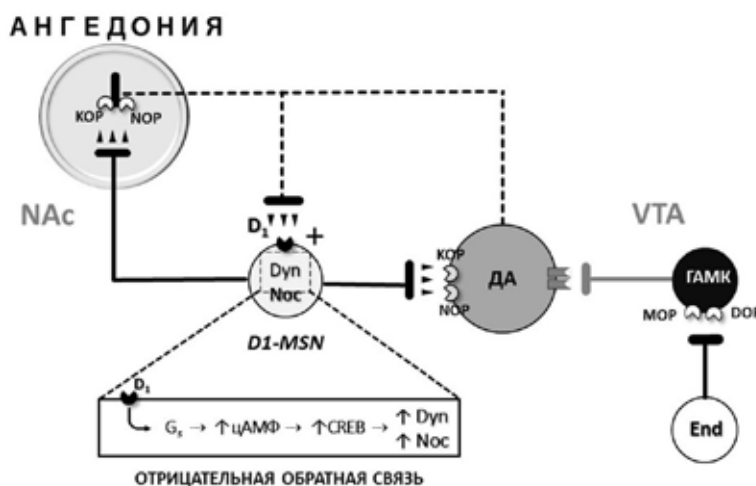


Рис. 2. Отрицательная обратная связь в системе «награды» (система «антинаграды»). Активация MOP и DOP рецепторов растормаживает дофаминовые нейроны и значительно повышает уровень дофамина в прилежащем ядре вентрального стриатума. Активация KOP и NOP рецепторов наоборот — подавляет активность дофаминергических нейронов и снижает синаптический выброс дофамина, вызывая депрессию, дисфорию и ангедонию.

Стимуляция KOP и NOP рецепторов у животных аннулирует не только действие антидепрессантов, но даже положительные подкрепляющие эффекты опиоидов, кокаина и алкоголя. Таким образом KOP/NOP система выполняет функцию одной из самых эффективных систем отрицательной обратной связи в дофаминергической системе награды. Сокращения: NAc — прилежащее ядро; VTA — вентральная область покрышки; D1-MSN — среднеразмерные шипиковые нейроны, экспрессирующие D1 рецепторы; Dyn — динарфин; Noc — ноцицептин; End — эндорфин; DA — дофамин; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; CREB — фактор транскрипции.

Fig. 2. Negative feedback in the reward system (anti-reward system). Activation of MOP and DOP receptors disinhibits dopamine neurons and significantly increases dopamine levels in the nucleus accumbens of the ventral striatum. Activation of KOP and NOP receptors, on the contrary, suppresses the release of dopamine, producing depression, dysphoria and anhedonia.

Stimulation of KOP and NOP receptors in animals cancels the antidepressant-like effects as well as positive reinforcing effects of opioids, cocaine and alcohol. Thus, the KOP/NOP system functions as a powerful negative feedback within the dopaminergic reward system. NAc — nucleus accumbens; VTA — ventral tegmental area; D1-MSN — medium-sized spiny neurons expressing D1 receptors; Dyn — dynorphin; Noc — nociceptin; End — endorphin; DA — dopamine; GABA — gamma-aminobutyric acid; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; CREB — transcription factor.

В среднем мозге 50 — 60% нейронов, экспрессирующих мРНК проноцицептина, ко-экспрессируют ключевой фермент синтеза ГАМК — глутаматдекарбоксилазу — маркер ГАМКергических нейронов и ко-локализованы с нейронами экспрессирующими TH. Эти данные свидетельствуют о том, что в среднем мозге мРНК NOP рецептора экспрессируется преимущественно в дофаминергических нейронах, а мРНК проноцицептина — преимущественно в локальных ГАМКергических. Такая ко-локализация ноцицептина и NOP рецепторов свидетельствует о том, что ноцицептин наравне с динорфином призван подавлять биоэлектрическую активность дофаминергических нейронов VTA и SNc [152, 61, 62]. Ноцицептин ингибирует высвобождение дофамина в мезолимбических структурах, таких как прилежащее ядро, тем самым модулируя мотивацию и свойства вознаграждения [139, 140, 90]. Olanas et al. (2008) продемонстрировали ингибирующий эффект ноцицептина на активность фермента синтеза дофамина TH в пресинаптических окончаниях дофаминергических нейронов стриатума [156].

В соответствии с этим было показано, что блокада NOP рецепторов усиливает дофаминергическую нейротрансдукцию, проявляя антипаркинсоническую активность [122, 123, 124, 224, 226]. NOP рецептор также локализован в серотонинергических и норадренергических ядрах ствола мозга, таких как DRN (Dorsal raphe nucl.) и LC (locus coeruleus) [145, 137, 103]. Di Giannuario et al. (1999) сообщили о снижении морфин-индуцированного высвобождения дофамина в прилежащем ядре под действием ноцицептина *in vivo*. Это свидетельствует о взаимном антагонизме между мю-опиоидной и ноцицептиновой системами во влиянии на мезолимбическую дофаминергическую трансмиссию [45]. Таким образом, описанное сходство каппа-опиоидной и ноцицептиновой систем в анатомическом распределении и отрицательной регуляции моноаминергической трансмиссии в коре и лимбических областях мозга может иметь эволюционно-генетическое объяснение. KOR (OPRK1) и NOP (OPRL1) являются паралогами — генами дубликатами.

Паралоги — гены, возникшие в результате древних глобальных дубликаций генома в процессе эволюции. Они часто сохраняют часть функций общего предкового белка и способны частично компенсировать потерю активности друг друга. Сохраняя структурное сходство и общий вектор функциональной активности (антигедонический — в случае KOR/NOP рецепторов), они дивергировали, что позволило им специализироваться на разных аспектах подавления моноаминергической нейротрансмиссии в ЦНС [39, 240, 223]. Многие паралоги выполняют сходные функции независимо друг от друга, и при потере одного из них второй способен частично «подхватить» утраченные функции. Благодаря такой частичной функциональной избыточности паралогов организмы более устойчивы к мутациям. При этом механизм взаимодействия паралогов

предполагает *компенсацию*, когда один паралог усиливает свою экспрессию при потере другого и *реципрокное регулирование* (взаимное снижение экспрессии и активности). Удаление одного из паралогов из генома приводит к повышению уровня белка второго паралога, что важно для поддержания гомеостаза [39, 223, 151, 40, 41, 240]. Наличие реципрокных взаимоотношений и компенсации потери друг друга позволяет паралогам постепенно дивергировать, сохраняя ключевые функции предка и приобретая новые специализации [52].

В онкологии и генетике используют концепцию «синтетической летальности» паралогов: блокада единственного оставшегося паралога убивает клетки с утратой другого [240]. Опыт онкологии демонстрирует классический пример, когда селективная блокада одного паралога приводит к развитию «толерантности» (резистентности) к лечению через компенсаторное повышение экспрессии другого паралога. После длительного лечения венетоклаком, селективным ингибитором антиапоптозного BCL-2, в клетках остро лейкоза наблюдается повышение уровней антиапоптозных BCL-XL и MCL-1, что предотвращает гибель клеток опухоли и определяет её терапевтическую резистентность [241]. При этом селективная блокада MCL-1 или BCL-XL восстанавливает чувствительность опухоли к венетоклаксу [167].

Аналогичным образом одновременное ингибирование обоих белков, участвующих в репарации одноцепочечных разрывов ДНК, семейства (поли(ADP-рибоз)полимераз) PARP1 и PARP2 при раке может быть более эффективным, чем воздействие лишь на один из них. PARP2 компенсирует некоторые функции PARP1, поэтому PARP2 критичен для выживания клеток в отсутствие PARP1 [179, 138]. Если говорить о нейромедиаторных системах, то β_1 - и β_2 -адренорецепторы — классический пример паралогов, разделившихся после дубликации одного предкового гена [242].

Метопролол на низких и средних дозах преимущественно блокирует β_1 -адренорецепторы, оставляя β_2 -рецепторы свободными. Описано, что при долгосрочной β_1 -селективной блокаде происходит восстановление симпатической чувствительности сердца за счёт повышения сигнализации через β_2 -рецепторы, которые частично берут на себя функцию подавленных β_1 [75]. Преодоление толерантности к селективным β_1 -блокаторам достигается заменой их на неселективные β -блокаторы (например, пропранолол, карведилол) [115]. Другой пример паралогов — циклооксигеназы (COX) 1 и 2 типов.

Дубликация генов позволила осуществиться последующей функциональной специализации ферментов. COX-1 стала участвовать в поддержании гомеостатических функций и опосредовать центральные механизмы боли. COX-2 же стала индуцибельным ферментом и приобрела значение в связи с воспалительной болью и лихорадкой [82]. Известно, что неселективные НПВС могут быть более эффективными анальгетиками при определенных клинических сценариях, чем селективные

ингибиторы COX-2 [168]. Эти примеры подчёркивают важность учёта паралооговой компенсации при разработке лекарственных средств.

Наши данные также наводят на мысль о возможности паралооговой взаимосвязи каппа-опиоидной и ноцицептиновой систем в отрицательной регуляции гедонического гомеостаза. Мы исследовали экспрессию генов четырех опиоидных рецепторов и соответствующих им опиоидных пептидов в структурах системы «награды» у крыс с различной динамикой предпочтения алкоголя. Использовалась модель «свободный выбор» между поилками с водой и 10% раствором этанола. Она позволила выявить 2 группы животных с одинаковым низким исходным потреблением алкоголя, но различной динамикой его предпочтения на протяжении трех недель. Экспрессия генов MOR и DOR рецепторов и их лигандов в исследованных областях мозга статистически достоверно не различалась между крысами с растущим и стабильно низким уровнем алкогольного предпочтения. Рост предпочтения алкоголя наблюдался на фоне низкого уровня экспрессии генов, кодирующих KOR и NOP рецепторы, а также их эндогенные лиганды — динорфин и ноцицептин, в вентральных областях стриатума (прилежащее ядро) и миндаляне мозга [7, 8].

Известно, что гиперфункция каппа-опиоидной системы возникает лишь после становления зависимости от ПАВ. До того, ее тонус может быть снижен, определяя склонность испытывать более яркое положительное подкрепление в момент первых проб психоактивного вещества, что может повышать риск развития пристрастия [7, 8].

Ноцицептиновая опиоидная система и ее роль в регуляции настроения и гедоническом гомеостазе

Влияние ноцицептина на активность системы «награды» мозга является супрессивным и схоже с таковым динорфина [35]. Аналогично динорфину, ноцицептин и его агонисты снижают положительные подкрепляющие свойства алкоголя и наркотиков (морфин, кокаин, амфетамины), предотвращая выработку рефлекса предпочтения места [183, 184, 141, 180] и локомоторную сенситизацию [222]. Было показано, что экзогенное введение ноцицептина снижает как базальное, так и вызванное освобождение дофамина в NAc, а также аннулирует положительные подкрепляющие эффекты наркотиков и алкоголя [113, 246, 247].

Исследования на грызунах с использованием тестов принудительного плавания и подвешивания за хвост, показали стабильный антидепрессивный эффект блокаторов NOP рецепторов [59, 60, 175]. У нокаутных мышей, у которых удалён ген NOP рецептора, наблюдается уменьшение времени бездвиженности в этих тестах по сравнению с животными дикого типа [59,60,176]. Модель хронического умеренного стресса кажется более подходящей для изучения эффектов потенциаль-

ных антидепрессантов, чем модели острого стресса [76].

Длительное воздействие умеренных стрессоров у животных способствует изменениям в поведении, схожими с депрессивными симптомами у людей, например, ангедонией, которую можно оценивать у грызунов, измеряя количество потребляемой вкусной пищи или сладкого раствора. После нескольких недель воздействия непредсказуемого стрессора у животных снижается потребление вкусной еды или сахарного раствора, тогда как при длительном лечении антидепрессантами оно восстанавливается [238]. Vitale et al. (2009) показали, что длительная блокировка NOP рецепторов антагонистом UFP-101 отменяет сниженное потребления сахарного раствора, вызванное хроническим воздействием стресса. 21-дневное введение UFP-101 аннулировало поведенческие, нейрохимические и эндокринные изменения, вызванные хроническим умеренным стрессом [225]. Чтобы продемонстрировать участие NOP рецепторов в поведенческих эффектах UFP-101, авторы показали, что у крыс, находившихся под действием хронического стресса, одновременное введение ноцицептина аннулировало антидепрессивный эффект, вызванный UFP-101 [225]. Таким образом, ноцицептин имеет не только структурное сходство с динорфином, но и в функциональном плане оказывает схожее влияние на гедонический потенциал в покое [133, 184, 121, 141].

Исследования с использованием микродиализа показали *in vivo*, что антагонист NOP рецептора, введенный в дорсальное ядро шва, увеличивает внеклеточный уровень 5-НТ в той же, а также в проекционных областях [209]. Системное введение селективного NOP-антагониста J-113397 также увеличивало высвобождение норадреналина в амигдале, которое подавлялось местной инфузией ноцицептина [83]. Ноцицептин ингибирует высвобождение норадреналина и 5-НТ в препаратах мозга [189, 143]. NOP рецепторы экспрессируются в LC [145, 58]. Ноцицептин снижает частоту разрядов норадренергических нейронов голубого пятна [36, 37] и серотонинергических нейронов дорсального ядра шва (DRN) [221], и эти эффекты предотвращаются блокатором NOP рецепторов UFP-101 [60]. Ноцицептин оказывает ингибирующее действие на высвобождение норадреналина в коре головного мозга у грызунов и человека [155, 178, 198]. Локально введенный ноцицептин снижает уровень норадреналина в медиальной префронтальной коре бодрствующих крыс [243].

Филогенетическая близость, вероятно, определяет функциональную схожесть динорфиновой и ноцицептиновой опиоидных систем, наблюдаемую в коре и лимбических областях мозга. Любопытно, однако, что, в отличие от динорфина, ноцицептин не вызывает ни условно-рефлекторного предпочтения места, ни его условно-рефлекторного избегания [43]. С целью оценки потенциала NOP-антагонизма для лечения ангедонии Iturra-Mena et al. (2023) провели исследование влияния NOP антагониста J-113397 на биоэлектрическую

активность системы награды. Обучение на основе вознаграждения (reward learning; RL) — это процесс, при котором мозг формирует связи между действиями, стимулами и положительным подкреплением (вознаграждением), чтобы адаптировать поведение для максимизации полезных исходов. С помощью *in vivo* электрофизиологии и модели обучения на основе вознаграждения, реверсивно адаптированной из человеческой модели, Iturra-Mena et al. (2023) показали, что блокирование NOP рецепторов усиливает ответ на вознаграждение. J-113397 потенцирует поведенческие и электрофизиологические маркеры активности прилежащего ядра (NAc) и передней поясной извилины (ACC), связанные с обработкой неожиданных вознаграждений. Наблюдаемые изменения коррелируют с активностью дофаминергической системы [80].

Клинические исследования антагонистов NOP рецепторов

Уровни ноцицептина в плазме крови, судя по данным небольших исследований, повышаются при депрессивных состояниях и коррелируют с их тяжестью, а при маниакальных состояниях уровни этого пептида снижаются [234]. В исследовании Gu et al. (2003) измерялись уровни ноцицептина и 5-НТ в плазме у 21 пациентки с послеродовой депрессией и сравнивалась с 25 здоровыми участницами контрольной группы. Уровни ноцицептина в плазме были значительно повышены в группе с послеродовой депрессией. Напротив, уровни серотонина в группе с послеродовой депрессией были ниже по сравнению с контрольной группой. В этом исследовании была обнаружена отрицательная корреляция между уровнями ноцицептина и 5-НТ [70]. Был идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм гена NOP рецептора (rs6010719), который часто встречается у людей, у которых развились симптомы ПТСР после умеренного или тяжелого детского насилия [12].

В том же исследовании сообщалось, что субъекты с вариантами NOP rs6010719 по-разному обрабатывают изображения, связанные со страхом, и демонстрируют повышенную реактивность амигдалы и некоторые маркеры на фМРТ. Кроме того, полногеномное ассоциативное исследование, проведенное в рамках специальной программы (>200 000 участников), выявило положительную связь между вариантом NOP rs6090040 и тревожными личностными чертами [104]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) у человека продемонстрировала, что NOP рецептор активируется у здоровых людей в условиях острого стресса. Острое повышение глюкокортикоидов при стрессе увеличивает плотность NOP рецепторов в различных областях мозга [57]. У женщин, переживших сексуальное насилие, была выявлена положительная корреляция между плотностью NOP рецепторов в среднем мозге и тяжестью симптомов ПТСР, особенно связанных

с навязчивыми воспоминаниями и избегающим поведением.

Полученные результаты указывают на то, что сниженное количество NOP рецепторов в среднем мозге связано с менее тяжелыми симптомами ПТСР [143]. VTRX-246040 (также известный как LY2940094) является селективным антагонистом NOP [56, 214]. В клинических исследованиях фазы 2 у пациентов с депрессией [162] и алкогольной зависимостью [163] VTRX-246040 оказался безопасным и хорошо переносимым. В первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пациенты с БДР, получавшие 40 мг LY2940094 ежедневно. Основная конечная точка исследования — вероятность превосходства (по шкале депрессии GRID-HAMD-17) LY2940094 над плацебо $\geq 88\%$ в популяции всех включенных в исследование пациентов не была достигнута (фактическое значение составило 82,9%).

Однако, в популяции всех пациентов, завершивших исследование (per-protocol population), вероятность того, что LY2940094 будет лучше плацебо, составила 88,6%. Когда анализ, выполненный в популяции всех включенных пациентов (full analysis set), был расширен до включения визита последующего наблюдения (неделя 9–10), вероятность того, что LY2940094 будет лучше плацебо, составила 97,4%. В группе LY2940094 наблюдалось ухудшение по сравнению с плацебо по пунктам, связанным со сном, в основном в отношении ранней и средней бессонницы, что вероятно отражает стимулирующие свойства препарата [162]. У пациентов с депрессией наблюдается предвзятость в отношении интерпретации эмоционально нейтральной информации как негативной.

Оксфордская батарея эмоциональных тестов (ЕТВ) применяется для оценки когнитивных функций и эмоциональной обработки информации у человека. ЕТВ позволяет выявлять ранние эффекты антидепрессантов, такие как улучшение распознавания эмоций по выражениям лица, что часто предшествует улучшению настроения. ЕТВ оценивает способность точно определять эмоции по выражению лица, отображающего различные уровни гнева, отвращения, страха, счастья, печали и удивления, а также 10 нейтральных выражений лица [211,72]. Эта батарея использовалась, чтобы определить, влияет ли LY2940094 на обработку информации, содержащейся в выражениях лица. Обработка эмоций после 1 недели лечения улучшилась в группе LY2940094 в части точности в определении эмоционально-положительных выражений лица по сравнению с плацебо.

Вероятность того, что LY2940094 будет эффективнее, чем плацебо, в улучшении способности распознавать положительные эмоциональные выражения лица составила 92,4% [162]. В следующем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пациенты с алкогольной зависимостью, получавшие 40 мг LY2940094 ежедневно. После 8 недель лечения снижение среднего количества дней употребления алкоголя (NDD) не отличалось между группами LY2940094

и плацебо. Однако, в группе LY2940094 наблюдалось более выраженное снижение среднего процента дней тяжелого пьянства в месяц по сравнению с плацебо (вероятность большего снижения в сравнении с плацебо — 93%). Также наблюдалось увеличение среднего процента дней полного воздержания в месяц относительно плацебо (вероятность большего увеличения — 91%).

У пациентов, получавших LY2940094, зафиксировано снижение уровня гамма-глутамилтрансферазы (GGT) в плазме крови с вероятностью $\geq 98\%$ большего уменьшения по сравнению с плацебо на всем протяжении исследования. Нежелательные явления, зарегистрированные у $\geq 5\%$ пациентов в группе LY2940094, включали бессонницу, рвоту и тревожность [163]. Компания BlackThorn Therapeutics прекратила разработку препарата BTRX-246040 (LY-2940094) после того, как он не достиг первичных конечных точек в следующем клиническом исследовании фазы IIa по лечению БДР. В настоящее время разработка BTRX-246040 не ведется. Компания Neumora Therapeutics, которая приобрела BlackThorn, не сообщает о планах возобновления исследований этого препарата⁵.

Перспективы создания новых лекарственных средств — характер взаимодействия с рецепторами и рецепторный профиль

Клинически значимые характеристики лиганд-рецепторных взаимодействий простираются за пределы простого континуума величины внутренней активности лиганда, которая может лежать в условном диапазоне от -100% до $+100\%$, где за 100% принимается максимальная величина активации вторичных посредников под действием соответствующего эндогенного агониста (например, медиатора) в максимальной концентрации [191,248]. Считается, что у G-белок сопряженных рецепторов (GPCR) существует множество активных конформаций, которые рецептор может спонтанно принимать в отсутствие агониста. С каждой конформацией сопряжены активация определенного внутриклеточного пути сигнализации и соответствующий биологический ответ [248].

В каждый момент времени в популяции рецепторов определенная их часть находится в той или иной активной конформации, определяя фоновый уровень активации соответствующих систем вторичных посредников — конститутивную активность рецепторов. Эндогенный медиатор считается полным агонистом, чей уровень эффективности агонизма E_{\max}^6 условно принимается за

$+100\%$. Агонисты имеют наибольшее сродство к одной или нескольким активным конформациям рецептора, а инверсные (обратные) агонисты к неактивной конформации. Присоединяясь к рецептору, они увеличивают длительность нахождения рецептора в соответствующей пространственной конфигурации.

Таким образом, инверсный агонист будет уменьшать фоновый уровень активации систем вторичных посредников, условно принимаемый за «0». Соответственно, E_{\max} для инверсных агонистов — величина отрицательная. Лиганд, конкурирующий с медиатором за связывание с рецептором, но не сдвигающий равновесия в проценте активных рецепторов (не вызывающий биологический ответ в отсутствие агониста) называется нейтральным антагонистом и создает эффект отсутствия агониста («тихий» антагонист). Инверсный же агонист вызывает биологический эффект противоположный эффекту агониста. Таким образом, инверсные агонисты могут оказывать более выраженный клинический эффект (терапевтический или побочный), чем нейтральные антагонисты [191,135,136]. В большинстве доклинических исследований капса-опиоидных рецепторов, использовались их селективные антагонисты норбинаторфинин (norBNI) или JDТic. Они обладают необычными свойствами отсроченного начала действия и очень большой продолжительности эффекта при введении *in vivo*. Например, однократная инъекция norBNI млекопитающим может блокировать KOR рецепторы на несколько недель [28, 23, 51].

Ряд производных налтриндола также обладает способностью вызывать продолжительную блокаду KOR рецепторов. 5'-AMN [5'-(2-аминометил) налтриндол] и 5'-MABN [N-(налтриндол-5-ил)метил] пентанимидаид] после однократной инъекции вызывают стойкий анксиолитический и антидепрессивный эффект у крыс, с продолжительностью блокады KOR рецепторов до 28 дней [29,20,157,81]. Механизм такой большой продолжительности блокады рецептора долго оставался неясен. Оказалось, что как norBNI, так и JDТic не являются классическими антагонистами; скорее, они являются функционально селективными агонистами KOR рецептора, которые активируют cJun N-терминальную киназу (JNK) [22, 132], которая привлекает пероксиредоксин 6 (PRDX6) к плазматической мембране; PRDX6, связанный с KOR рецептором, стимулирует НАДФН-оксидазу для локальной генерации реактивного кислорода (ROS), который окисляет сульфгидрил в открытых остатках цистеина и депальмитоилирует Gai-белок. Предполагается, что это смещает ориентацию интерфейса связывания рецептора и G-белка, и необратимо блокирует обмен гуаниновых нуклеотидов, что предотвращает активацию рецептора [186, 187, 147].

Фармакологическое ингибирование компонентов JNK или PRDX6 в этом сигнальном пути или генетическая делеция JNK-1 предотвращали длительную продолжительность действия norBNI,

⁵ BlackThorn deprioritizing MDD compound after Phase IIa miss [biocentury.com]. BioCentury; 2019 [updated 11 January 2019; cited 22 July 2025]. Available at: <https://www.biocentury.com/article/300266/blackthorn-deprioritizing-mdd-compound-after-phase-ii-a-miss>

⁶ Эффективность агониста (агонизма) [agonist efficacy] — E_{\max} — величина предельной активации системы вторичных посредников под действием агониста в максимальной концентрации. Ранее в литературе использовался термин внутренняя (агонистическая) активность (intrinsic activity).

превращая его в короткодействующий конкурентный антагонист [22, 132, 186]. В этом контексте, лиганды, подобные μorBNI , лучше описывать как «инактивирующие» или «десенситизирующие» антагонисты. Классические каппа-опиоидные агонисты, включая эндогенные динорфиновые пептиды, активируют как гетеротримерные G-белки, так и β -аррестин-зависимые сигнальные каскады. β -аррестин, в свою очередь, запускает митоген-активируемую протеинкиназу $\text{p38}\alpha$ MAPK. Поскольку $\text{p38}\alpha$ MAPK ингибирует JNK, классические агонисты KOR рецепторов не вызывают их долговременной инактивации [186]. Конститутивная активность рецепторов может оказывать тоническое влияние на уровень базальной (фоновой) активности нейронов, на которых они находятся даже в отсутствие нейромедиатора [191].

Величина конститутивной активности в популяции рецепторов подвержена влиянию многих факторов. Хроническая стимуляция GPCR может приводить к «накоплению» их конститутивной активности, хотя механизм этого остается мало изученным. К примеру, хроническое введение морфина значительно повышает уровень конститутивной активности MOR рецепторов в мозге крыс, что может иметь отношение к развитию синдрома отмены под действием налоксона и налтрексона, которые при этом ведут себя как инверсные агонисты MOR рецепторов [135,181]. Более того, хроническое воздействие мю-опиоидных агонистов вызывает конститутивную активацию MOR рецепторов в прямой зависимости от их величины E_{max} — более эффективный, чем морфин мю-агонист DAMGO вызывал более выраженное увеличение конститутивной активности рецепторов [110].

Можно предположить, что повышение уровня эндогенного агониста (нейромедиатора) также может повышать уровень конститутивной активности рецепторов. Polter et al. (2017) показали, что острый стресс повышает конститутивную активность KOR рецепторов в ингибиторных синапсах VTA. Они показали, что в ГАМКергических синапсах дофаминовых нейронов VTA однократное воздействие кратковременного стресса от плавления в холодной воде вызывает конститутивную активацию KOR рецепторов, которая вызывает рецидив поиска кокаина. Введение нейтрального антагониста KOR рецепторов 6β -налтрексона не предотвращает такой рецидив, в то время как инверсный агонист KOR (инверсный агонист) μorBNI — предотвращает. Эта работа предполагает, что новые антагонисты KOR рецепторов (такие, как атикапрант), у которых вероятно отсутствует отрицательная агонистическая эффективность, не являются идеальными кандидатами для лечения кокаиновой зависимости [161]. Ранее Graziane et al. (2013) показали, что блокирование KOR рецептора μorBNI в пределах VTA до начала стресса, вызванного вынужденным плаванием, предотвращает возобновление поиска кокаина [68].

К сожалению, пока нет данных по сравнительной эффективности нейтральных и инактивиру-

ющих антагонистов KOR рецепторов в других животных моделях (депрессия, тревога, ангедония). Возможно, хронизация и терапевтическая резистентность депрессивных нарушений могут в значительной степени быть связаны с переходом от повышенного уровня динорфина в начале заболевания к повышенному уровню конститутивной активности в популяции KOR рецепторов (что уже не требует постоянного высвобождения динорфина для поддержания высокого каппа-опиоидного тонуса), когда процесс стал хроническим. Это могло бы объяснить парадоксальные результаты, опубликованные Merlo Pich, (2024), о которых говорилось выше, когда атикапрант оказался наиболее эффективен у субъектов, у которых все еще сохранялась активная реакция на плацебо во время вводной фазы [134].

Считается, что реакция на плацебо в РКИ определяется различными факторами, в основном связанными с ожиданиями участников, построенными на информационном контексте, окружающем доставку лечения. Эти ожидания являются общими для всех участников РКИ, и этот эффект часто определяется как внутренняя реакция на плацебо. Ответ на плацебо (улучшение настроения) вероятно сопровождается соответствующим откликом активности дофаминергических систем. Если верно предположение Merlo Pich, (2024) о том, что динорфин/каппа-опиоидная система играет роль в развитии плацебо эффекта, вероятно, ответ на плацебо можно ожидать у пациентов, у которых активность системы награды еще можно повысить, снизив уровень динорфина [134].

Однако, предполагаемые пациенты, у которых уровень дофаминергической нейротрансмиссии снижен за счет высокой конститутивной активности KOR рецепторов (а не повышения динорфина), вероятно, не смогут продемонстрировать быстрого восстановления дофаминергической нейротрансмиссии хотя бы потому, что снижение конститутивной активности рецепторов может занимать гораздо больше времени, чем снижение синаптического уровня нейромедиатора, что, возможно, иллюстрируется временной динамикой разрешения синдрома отмены опиоидов [135,181].

Согласно изложенным выше данным, каппа-опиоидная нейротрансмиссия является «молчащей», то есть, в обычных физиологических условиях динорфин в фоновом режиме не подавляет дофаминергическую нейротрансмиссию. Гомеостатически более эргономичным представляется механизм длительного поддержания *status quo* в нейронных контурах, который не требует постоянного синтеза и выброса в синаптическую щель нейромедиатора. Таким механизмом может быть увеличение экспрессии рецепторов, либо повышение их конститутивной (агонист-независимой) активности. Это продолжает оказывать постсинаптический эффект, но уже не требует постоянного присутствия нейромедиатора в синаптической щели.

Нам не удалось найти данные о величине E_{max} атикапранта, но предположение о том, что он яв-

ляется нейтральным антагонистом (а не инверсным агонистом) могло бы объяснить его особую эффективность у гипотетических пациентов, у которых депрессия была связана именно с избытком диноρφина и низкую эффективность у пациентов резистентных к эффекту плацебо в связи с высокой конститутивной активностью КОР рецепторов. Если предположить, что плацебо ответ связан со снижением уровня диноρφина, то, возможно, ноцебо реакции связаны с его повышением. Это могло бы объяснить любопытный феномен того, что в группе плацебо нежелательные явления, приведшие к прекращению участия в исследовании наблюдались в 12 раз чаще чем в группе принимавших навакапрант⁷.

Многообещающие результаты эффективности JDТic, наблюдавшиеся в исследованиях злоупотребления кокаином на животных и приемлемая доклиническая безопасность вывели это соединение на фазу 1 клинических исследований на 12 здоровых добровольцах (6 получали JDТic 1 мг, 6 — плацебо). Через 11-13 часов после приема дозы 1 мг у 2 из 6 субъектов в группе JDТic (и 0 из 6 в группе плацебо) наблюдался единичный, длительностью в несколько секунд, бессимптомный эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии (NSVT). Распространенность бессимптомной NSVT среди здоровых мужчин находится в диапазоне 2–3,2% [24]. По этой причине эти события привели к остановке клинического исследования. Никаких различий между плацебо и JDТic в отношении лабораторных параметров и других параметров ЭКГ не наблюдалось. Уровни JDТic в плазме были ниже нижнего предела количественного определения (ниже 0,1 нМ) у всех субъектов.

Хотя доказательства являются косвенными, они предполагают, что NSVT может представлять кардиотоксический потенциал JDТic у человека. Предшествующие исследования на макаках показали, что через 11 ч после внутрижелудочной дозы JDТic у одной из шести яванских макак (17%) наблюдалось событие NSVT. Однако доза JDТic составляла 200 мг/кг, что соответствовало эквивалентной дозе для взрослого человека 4500 мг. При этом спонтанные эпизоды NSVT у яванских макак наблюдается у 13% особей в популяции [24]. Выход на первую фазу клинических исследований свидетельствует о приемлемой безопасности JDТic в доклинических исследованиях. Нам так же не удалось найти свидетельств аритмогенного потенциала клинически релевантных доз инактивирующих антагонистов КОР рецепторов у животных [69]. Учитывая наличие КОР рецепторов в миокарде, было предположено, что NSVT может быть следствием активации JNK в кардиомиоцитах человека, поскольку нейтральные антагонисты КОР рецепторов (бупренорфин, атикапрант) не имеют аритмогенного потенциала [32].

⁷ Phase 2 results of NMRA-140 in major depressive disorder. ACNP Annual Meeting December 2023 [neumoratx.com]. Neumoratx; 2023 [cited 22 July 2025]. Available at: https://neumoratx.com/wp-content/uploads/2024/08/ACNP23_Ph2_Poster_Final.pdf

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, что NSVT может быть классовым побочным эффектом инактивирующих антагонистов КОР рецепторов, в последующие годы внимание было сосредоточено на разработке лишь короткодействующих каппа-опиоидных антагонистов. Учитывая разочарование в клинической эффективности атикапранта и навакапранта, и потенциально более высокую клиническую эффективность инактивирующих антагонистов, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, действительно ли события NSVT в группе JDТic представляет собой классовый фармакологический эффект уникальный для человека (но не других приматов), вызванный активацией JNK и каковы связанные с этим риски.

Нам видится несколько дальнейших стратегий разработки клинически более эффективных опиоидных антагонистов. Во-первых, учитывая возможные комплементарные отношения каппа-опиоидной и ноцицептивной систем, возможен синергизм на уровне одновременной блокады КОР и NOP рецепторов даже нейтральными антагонистами. А во-вторых — направить внимание в сторону поиска инверсных агонистов или вернуться к разработке инактивирующих антагонистов этих двух опиоидных рецепторов [216,11]. Zaveri et al. (2015) продемонстрировали, что удаление метильных групп в 3 и 4 положениях молекулы JDТic даёт блокатор всех 4 опиоидных рецепторов AT-076 — опиоидный панантагонист. AT-076 является мощным конкурентным антагонистом MOR и DOR рецепторов, но имеет профиль неконкурентного (непреодолимого) антагониста NOP и КОР рецепторов. Непреодолимый (insurmountable) антагонизм проявляется, как снижение ответа под действием антагониста, которое невозможно преодолеть увеличением концентрации агониста, потому что антагонист инактивирует рецептор либо аллостерически мешает его активации даже при избытке агониста [245].

Возможно, рациональная модификация структуры AT-076 может привести к созданию двойного КОР/NOP-антагониста с приемлемой безопасностью. До тех пор, одной из рациональных стратегий может оказаться разработка комбинации недостаточно эффективного селективного NOP-антагониста BTRX-246040 (LY2940094) с недостаточно эффективным КОР-антагонистом (атикапрантом или навакапрантом) в надежде получить синергизм клинических эффектов, связанный с блокадой обоих паралоогов. Существуют теоретические опасения, что блокада MOR рецепторов может вызывать депрессию и ангедонию, поскольку эндорфины и энкефалины повышают тонус системы награды. Однако, результаты нашего исследования опровергают эти опасения.

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 306 пациентов с опиоидной зависимостью сравнивались эффекты перорального налтрексона, налтрексона пролонгированного действия (импланта) и плацебо. У пациентов, получавших

налтрексон (как перорально, так и в форме импланта), не наблюдалось статистически значимых различий в сравнении с плацебо по шкалам депрессии (Beck Depression Inventory), тревоги (Spielberger Anxiety Test) и ангедонии (Ferguson и Chapman Anhedonia Scales). Это свидетельствует о том, что нейтральный MOR-антагонизм не вызывает негативные аффективные состояния [94]. Нами также были представлены данные об эффективности нового неселективного опиоидного антагониста онделопрана (LY2196044) у пациентов с алкогольной зависимостью, полученные в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы 3. Онделопран является в равной степени эффективным конкурентным блокатором KOR, MOR и DOR рецепторов. Здесь так же не наблюдалось различий в частоте нежелательных явлений в виде депрессии и других аффективных нарушений, несмотря на дополнительную блокаду DOR рецепторов⁸. Результаты наших исследований не подтверждают гипотезу о том, что блокада MOR и/или DOR рецепторов может вызывать депрессию и ослаблять «гедолиберантное» действие, связанное с антагонизмом в отношении KOR и/или NOP рецепторов. Таким образом, даже если новые лекарственные кандидаты помимо KOR и/или NOP рецепторов будут блокировать MOR и DOR рецепторы, это не снизит их терапевтического потенциала. Это расширяет возможности разработки эффективных средств коррекции гедонического дефицита вплоть до создания полных опиоидных панантагонистов.

Заключение. Несмотря на большой интерес к каппа-опиоидной системе в связи с обширными и согласованными доклиническими данными о потенциально высокой эффективности ее блокаторов при широком круге состояний, связанных с гедоническим дефицитом, первые большие испытания селективных антагонистов KOR или NOP рецепторов демонстрируют их недостаточно высокую клиническую эффективность при резистентной, либо ангедонической депрессии. Одна из возможных причин этого может состоять в том, что у человека при депрессии в большей степени, чем в животных моделях каппа-опиоидный тонус повышается за счет увеличения процента спонтанно активных KOR рецепторов, а не за счет повышения уровня динорфина. В таком случае нейтральные антагонисты не смогут оказать значимого ингибиторного влияния на рецепторную сигнализацию.

Инверсные агонисты или инактивирующие антагонисты KOR рецептора могут оказаться клинически значительно более эффективными, однако сигнал по безопасности, связанный с возможным

риском неустойчивой желудочковой тахикардии (NSVT), которая наблюдалась у двух здоровых добровольцев после приема JDТic затормозил развитие этого направления.

Другой возможной причиной недостаточной клинической эффективности селективных антагонистов как KOR, так и NOP рецепторов может быть взаимная функциональная комплементация этих эволюционно близких рецепторных систем.

Почти любая биологическая система имеет несколько дублирующих контуров отрицательной обратной связи. Такими контурами могут служить медиаторные системы, возникшие в процессе эволюции в результате удвоения генома. Образовавшиеся гены-дубликаты (паралоги) в процессе последующей эволюции сохраняют основной вектор функции. По этой причине преодоление резистентности изменению системы посредством блокады лишь одного паралога (KOR либо NOP рецептора), тем более нейтральным антагонистом, может оказаться затруднительным. Настоящий обзор продемонстрировал существование большого количества научных коллективов, изучающих каппа-опиоидную и ноцицептивную системы по отдельности.

Однако, мало кто в литературе проводит между ними аналогии и изучает их функциональную общность. Совершенно неизученным остается вопрос об их взаимной компенсации при утрате функции одной из них. Фармакофорная структура двойного KOR/NOP антагониста в литературе описана, поэтому мы верим, что клинически эффективные и безопасные ингибиторы этих двух опиоидных систем рано или поздно будут найдены. Возможно, как это когда-то произошло с блокаторами дофаминовых рецепторов (образовавшими класс антипсихотиков) и ингибиторами обратного захвата моноаминов (образовавшими класс антидепрессантов), мы стоим на пороге рождения нового психофармакологического класса для лечения состояний гедонического дефицита, вызванного депрессией, ПТСР, зависимостями и, возможно, другими нейропсихиатрическими расстройствами. Возможность рождения фармакологического класса нового, как с точки зрения рецепторных мишеней, так и с точки зрения клинико-дименсиональной, заставляет задуматься о потенциальном названии для этого класса.

Одним из вариантов мог бы стать термин «гедолиберанты» — от *hedon* — удовольствие и *liberatio* — освобождение. Он подчеркивает характер избавления от избыточного подавления системы награды, отражая, вероятно, низкий или отсутствующий аддиктивный потенциал у этого класса положительных регуляторов гедонического тонуса.

⁸ Shagiakhmetov F, Mukhametshina E, Samsonov M. Novel triple opioid receptor antagonist ondelopran (LY2196044) for the treatment of alcohol dependence. Phase III study: female subjects subset efficacy and safety analysis [poster]. Presented at: European Psychiatric Association Congress (EPA); 2019; Nice. Available from: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35480.96001>.

Литература / References

1. Анохин П.К., Шагиахметов Ф.Ш., Кохан В.С., Шамакина И.Ю. Динорфин/каппа-опиоидная система мозга, «антинаграда» и злоупотребление алкоголем. *Вопросы наркологии*. 2020;5(188):47-63.
Anokhin PK, Shagiakhmetov FSh, Kokhan VS, Shatakina IYu. Brain dynorphin/kappa-opioid system, anti-reward and alcohol abuse. *Voprosy narcologii*. 2020;5(188):47-63. (In Russ.).
<https://doi.org/10.47877/0234-0623.2020.5.47>
2. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. В 2 томах. Издательство: Ростов н/Д: Феникс; 1996.
Blejher V.M., Kruk I.V. *Tolkovyy slovar' psichiatricheskikh terminov*. V 2 tomah. Izdatel'stvo: Rostov n/D: Feniks; 1996. (In Russ.).
3. Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии. 2-е изд. — М.: Джангар, 2012.
Zhmurov V.A. *Bo'l'shaya enciklopediya po psichiatrii*. 2-e izd. — M.: Dzhangar, 2012. (In Russ.).
4. Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В. и др. Семейнаяотягощенность расстройств настроения ассоциирована с выраженностью ангедонии и симптомов расстройств пищевого поведения у пациентов с депрессией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(2):5-11.
Kibitov AA, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV et al. Family history of mood disorders is associated with the severity of anhedonia and eating disorders symptoms in patients with depression. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2022;32(2):5-11. (In Russ.).
5. Нуллер Ю.Л. Парадигмы в психиатрии. — Киев: Видання Асоціації психіатрів України, 1993.
Nuller Yu.L. *Paradigmy v psichiatrii*. — Kiev: Izdanie Assotsiatsii psikhiatrov Ukrainy; 1993.
6. Полянский Д.А., Кожина Т.А., Шейн В.В. Проблема резистентных депрессивных расстройств в наркологической практике. *Российский психиатрический журнал*. 2021;1:73-81.
Polyanskiy DA, Kozhinova TA, Shein VV. The problem of therapy-resistant depressive disorders in the practice of addiction medicine. *Rossiyskiy psikhiatricheskij zhurnal*. 2021;1:73-81. (In Russ.).
7. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю., Давыдова Т.В. Сравнительный анализ экспрессии генов опиоидной системы в мозге крыс с различным уровнем предпочтения алкоголя. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018a;62(4):53-57.
Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Shatakina IYu, Davydova TV. Comparative quantitative analysis of the brain opioid gene expression in rats with high and low voluntary alcohol consumption. *Patologicheskaya fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2018a;62(4):53-57. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.53-57>
8. Шагиахметов Ф.Ш., Шамакина И.Ю., Давыдова Т.В. Механизмы контроля потребления алкоголя: экспрессия генов ноцицептин/каппа-опиоидной системы в мозге крыс. *Патогенез*. 2018b;16(4):112-114.
Shagiakhmetov FSh, Shatakina IYu, Davydova TV. Mechanisms underlying controlled alcohol consumption: nociceptin/kappa-opioid related gene expression in the rat brain. *Patogenez*. 2018b;16(4):112-114. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.04.112-114>
9. Шмуклер А.Б. Влияет ли доза антидепрессанта на эффективность лечения? *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(1):57-60.
Shmukler AB. Does the antidepressant dose effect on the effectiveness of treatment? *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2022;32(1):57-60. (In Russ.).
10. Al-Hasani R, McCall J, Foshage A, et al. Locus Coeruleus Kappa-Opioid Receptors Modulate Reinstatement of Cocaine Place Preference Through a Noradrenergic Mechanism. *Neuropsychopharmacol*. 2013;38:2484-2497.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.151>
11. An X, Bai Q, Bing Z, Zhou S, Shi D, Liu H, Yao X. How Does Agonist and Antagonist Binding Lead to Different Conformational Ensemble Equilibria of the κ -Opioid Receptor: Insight from Long-Time Gaussian Accelerated Molecular Dynamics Simulation. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(3):1575-1584.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00535>
12. Andero R, Brothers SP, Jovanovic T, et al. Amygdala-Dependent Fear Is Regulated by Oprl1 in Mice and Humans with PTSD. *Science Translational Medicine*. 2013;5(188):188ra73.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005656>
13. Anderson RI. Role of the dynorphin/kappa opioid receptor system in the motivational effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017;41(8):1402-1418.
<https://doi.org/10.1111/acer.13406>
14. Arnold JM, Roberts DC. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;57(3):441-447.
[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00445-5](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00445-5)
15. Ballard ED, Wills K, Lally N, et al. Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. *J Affect Disord*. 2017;218:195-200.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.057>
16. Bazov I, Kononenko O, Watanabe H, et al. The endogenous opioid system in human alcoholics: molecular adaptations in brain areas involved in cognitive control of addiction. *Addict Biol*. 2013;18(1):161-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00366.x>
17. Beardsley PM, Howard JL, Shelton KL, Carroll FI. Differential effects of the novel kappa opioid

- receptor antagonist, JD_{Tic}, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats. *Psychopharmacology*. 2005;183(1):118–26. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0167-4>
18. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(1):55–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra073096>
 19. Bilbao A, Rieker C, Cannella N, et al. CREB activity in dopamine D1 receptor expressing neurons regulates cocaine-induced behavioral effects. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:212. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00212>
 20. Black SL, Jales AR, Brandt W, Lewis JW, Husbands SM. The Role of the Side Chain in Determining Relative δ - and κ -Affinity in C5'-Substituted Analogues of Naltrindole. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;46(2):314–317. <https://doi.org/10.1021/jm020997b>
 21. Bruchas MR, Land BB, Chavkin C. The dynorphin/ κ opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Res*. 2010;1314:44–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.062>
 22. Bruchas MR, Land BB, Aita M, et al. Stress-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation mediates κ -opioid-dependent dysphoria. *J Neurosci*. 2007a;27:11614–11623. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3769-07.2007>
 23. Bruchas MR, Yang T, Schreiber S, et al. Long-acting κ opioid antagonists disrupt receptor signaling and produce noncompetitive effects by activating c-Jun N-terminal kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2007b;282(41):29803–29811. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705540200>
 24. Buda JJ, Carroll FI, Kosten TR, Swearingen D, Walters BB. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single, Escalating Oral Doses of JD_{Tic}. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(9):2059–65. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.27>
 25. Carlezon WA Jr, Beguin C, Dinieri JA, et al. Depressive-like effects of the κ -opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316(1):440–7. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.092304>
 26. Carlezon WA, Chartoff EH. Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. *Nat Protoc*. 2007;2(11):2987–95. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.441>
 27. Carlezon WA Jr, Krysta AD. κ -opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. *Pharmacol Ther*. 2009;123(3):334–43. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.008>
 28. Carroll I, Thomas JB, Dykstra LA, Granger AL, Allen RM, Howard JL, Pollard GT, Aceto MD, Harris LS. Pharmacological properties of JD_{Tic}: a novel κ -opioid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 2004;501(1-3):111–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.08.028>
 29. Casal-Dominguez JJ, Clark M, Traynor JR, Husbands SM, Bailey SJ. In vivo and in vitro characterization of naltrindole-derived ligands at the κ -opioid receptor. *J Psychopharmacol*. 2013;27(2):192–202. <https://doi.org/10.1177/0269881112464828>
 30. Chappell PB, Leckman JF, Scahill LD, Hardin MT, Anderson G, Cohen DJ. Neuroendocrine and behavioral effects of the selective κ agonist spiradoline in Tourette's syndrome: a pilot study. *Psychiatry research*. 1993;47(3):267–280. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90084-t](https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90084-t)
 31. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*. 2004;16:2004(225):re5. <https://doi.org/10.1126/stke.2252004re5>
 32. Chavkin C, Martinez D. κ Antagonist JD_{Tic} in Phase 1 Clinical Trial. *Neuropsychopharmacol* 2015;40:2057–2058. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.74>
 33. Chavkin C, Koob G. Dynorphin, Dysphoria, and Dependence: the Stress of Addiction. *Neuropsychopharmacol* 2016;41:373–374. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.258>
 34. Chefer V, Bäckman, C, Gigante E, et al. κ Opioid Receptors on Dopaminergic Neurons Are Necessary for κ -Mediated Place Aversion. *Neuropsychopharmacol*. 2013;38:2623–2631. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.171>
 35. Ciccocioppo R. NOP-Related Mechanisms in Substance Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;254:187–212. https://doi.org/10.1007/164_2019_209
 36. Connor M, Vaughan CW, Chieng B, Christie MJ. Nociceptin receptor coupling to a potassium conductance in rat locus coeruleus neurones in vitro. *British Journal of Pharmacology*. 1996a;119:1614–1618. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16080.x>
 37. Connor M, Vaughan CW, Jennings EA, Allen RG, Christie MJ. Nociceptin, Phe(1) ψ -nociceptin(1–13), nocistatin and prepronociceptin(154–181) effects on calcium channel currents and a potassium current in rat locus coeruleus in vitro. *British Journal of Pharmacology*. 1999; 128(8):1779–1787. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702971>
 38. Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci*. 2018;22:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.024>
 39. Dandage R, Landry CR. Paralog dependency indirectly affects the robustness of human cells. *Mol Syst Biol*. 2019;15(9):e8871. <https://doi.org/10.15252/msb.20198871>
 40. Daunais JB. The effects of D1 or D2 dopamine receptor blockade on zif/268 and preprodynorphin gene expression in rat forebrain following a short-term cocaine binge. *Molecular brain research*. 1996;35(1-2):237–248.

- [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00226-I](https://doi.org/10.1016/0169-328X(95)00226-I)
41. DeLuna A, Springer M, Kirschner M., Kishony R. Need-Based Up-Regulation of Protein Levels in Response to Deletion of Their Duplicate Genes. *PLoS Biology*. 2010;8(3):e1000347. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000347>
 42. Devine DP. Differential involvement of ventral tegmental mu, delta and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993;266(3):1236-1246.
 43. Devine DP, Reinscheid RK, Monsma FJ Jr, Civelli O, Akil H. The novel neuropeptide orphanin FQ fails to produce conditioned place preference or aversion. *Brain Research*. 1996;727(1-2):225-229. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00476-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00476-3)
 44. Di Benedetto M, Cavina C, D'Addario C, Leoni G, Candelelli S, Cox BM, Romualdi P. Alterations of N/OFQ and NOP receptor gene expression in the substantia nigra and caudate putamen of MPP+ and 6-OHDA lesioned rats. *Neuropharmacology*. 2009;56(4):761-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.12.009>
 45. Di Giannuario A, Pieretti S, Catalani A, Loizzo A. Orphanin FQ reduces morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens: a microdialysis study in rats. *Neurosci. Lett*. 1999;272:183-186. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00579-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00579-0)
 46. Drago J, Gerfen CR, Westphal H, Steiner H. D1 dopamine receptor-deficient mouse: cocaine-induced regulation of immediate-early gene and substance P expression in the striatum. *Neuroscience*. 1996;74(3):813-23. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00145-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00145-5)
 47. Dreborg S, Sundström G, Larsson TA, Larhammar D. Evolution of vertebrate opioid receptors. *PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(40):15487-15492. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805590105>
 48. Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppegno P, Guillaume S, Olié E, Courtet P. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(5):382-392. <https://doi.org/10.1002/da.22709>
 49. Dunlop K, Rizvi SJ, Kennedy SH, et al. Clinical, behavioral, and neural measures of reward processing correlate with escitalopram response in depression: a Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND-1) Report. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(8):1390-1397. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0688-x>
 50. Edwards NJ, Tejada HA, Pignatelli M, et al. Circuit specificity in the inhibitory architecture of the VTA regulates cocaine-induced behavior. *Nat. Neurosci*. 2017;20:438-448. <https://doi.org/10.1038/nn.4482>
 51. Endoh T, Matsuura H, Tanaka C, Nagase H. Nor-binaltorphimine: a potent and selective kappa-opioid receptor antagonist with long-lasting activity in vivo. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1992;316:30-42.
 52. Ewen-Campen B, Mohr SE, Hu Y, Perrimon N. Accessing the Phenotype Gap: Enabling Systematic Investigation of Paralog Functional Complexity with CRISPR. *Developmental Cell*. 2017;43(1):6-9. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.09.020>
 53. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi M., de Somer M, et al. Opioid Modulation with Buprenorphine/samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 2016;173(5):499-508. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070921>
 54. Fava M, Thase ME, Trivedi MH, et al. Opioid System Modulation with Buprenorphine/samidorphan Combination for Major Depressive Disorder: Two Randomized Controlled Studies. *Mol. Psychiatry* 2020;25(7):1580-1591. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0284-1>
 55. Fava M. How should we design future mechanistic and/or efficacy clinical trials? *Neuropsychopharmacology*. 2024;49:197-204. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01600-9>
 56. Ferrari F, Rizzo S, Ruzza C, Calo G. Detailed In Vitro Pharmacological Characterization of the Clinically Viable Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor Antagonist BTRX-246040. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2020;373(1):34-43. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.262865>
 57. Flanigan M, Tollefson S, Himes ML, et al. Acute Elevations in Cortisol Increase the In Vivo Binding of [11C]NOP-1A to Nociceptin Receptors: A Novel Imaging Paradigm to Study the Interaction Between Stress- and Antistress-Regulating Neuropeptides. *Biol Psychiatry*. 2020;87(6):570-576. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.013>
 58. Florin S, Meunier J, Costentin J. Autoradiographic localization of [3H] nociception binding sites in the rat brain. *Brain Res*. 2000;880(1-2):11-16. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02669-x](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02669-x)
 59. Gavioli EC, Marzola G, Guerrini R, et al. Blockade of nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor signaling produces antidepressant-like effects: pharmacological and genetic evidences from the mouse forced swimming test. *Eur J Neurosci* 2003;17:1987-1990. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02603.x>
 60. Gavioli EC, Vaughan CW, Marzola G, et al. Antidepressant-like effects of the nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist UFP-101: New evidence from rats and mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369:547-553. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0939-0>
 61. Gavioli EC, Calo' G. Nociceptin/orphanin FQ receptor antagonists as innovative antidepressant drugs. *Pharmacol Ther*. 2013;140(1):10-25. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.008>

62. Gavioli EC, Holanda VAD, Calo G, Ruzza C. Nociceptin/orphanin FQ receptor system blockade as an innovative strategy for increasing resilience to stress. *Peptides* 2021;141:170548. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170548>
63. Gerra G, Fantoma A, Zaimovic A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence. *Journal of Psychopharmacology*. 2006;20(6):806-814. <https://doi.org/10.1177/0269881106060835>
64. Glick SD, Maisonneuve IM, Raucci J, Archer S. Kappa opioid inhibition of morphine and cocaine self-administration in rats. *Brain Res*. 1995;681(1-2):147-52. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00306-B](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00306-B)
65. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993;30(4):255-63.
66. González D, Riba J, Bouso JC, et al. Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. *Drug Alcohol Depend*. 2006;85(2):157-62. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.04.001>
67. Granieri A, Guglielmucci F, Costanzo A, Caretti V, Schimmenti A. Trauma-Related Dissociation Is Linked With Maladaptive Personality Functioning. *Front Psychiatry*. 2018;9:206. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00206>
68. Graziane NM, Polter AM, Briand LA, Pierce RC, Kauer JA. Kappa opioid receptors regulate stress-induced cocaine seeking and synaptic plasticity. *Neuron*. 2013;77(5):942-954. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.034>
69. Grosse Hartlage MA, Theisen MM, Monteiro de Oliveira NP, et al. Kappa-Opioid Receptor Antagonism Improves Recovery from Myocardial Stunning in Chronically Instrumented Dogs. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(4):822-832. <https://doi.org/10.1016/j.ane.2006.04.066>
70. Gu H, Hu D, Hong XR, et al. Changes and significance of orphanin and serotonin in patients with postpartum depression. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003;38(12):727-8.
71. Hampsey E, Jelen L, Young AH. Aticaprant: (a κ -opioid receptor antagonist) for major depressive disorder. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2024;29(3):193-204. <https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2345645>
72. Harmer CJ, Dawson GR, Dourish CT, Favaron E, Parsons E, Fiore M et al. Combined NK1 antagonism and serotonin reuptake inhibition: effects on emotional processing in humans. *J Psychopharmacol*. 2013;27:435-443. <https://doi.org/10.1177/0269881112472558>
73. Hatzigiakoumis DS, Martinotti G, Giannantonio MD, Janiri L. Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. *Front Psychiatry*. 2011;2:10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00010>
74. Heikkilä L, Rimón R, Ternius L. Dynorphin A and substance P in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 1990;34:229-236.
75. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, et al. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1989;79(3):483-490. <https://doi.org/10.1161/01.cir.79.3.483>
76. Hill MN, Hellemans KG, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(9):2085-2117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>
77. Hölter SM, Henniger MS, Lipkowski AW, Spanagel R. Kappa-opioid receptors and relapse-like drinking in long-term ethanol-experienced rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;153(1):93-102. <https://doi.org/10.1007/s002130000601>
78. Hosseinzadeh Sahafi O, Sardari M, Alijanpour S, Rezayof A. Shared Mechanisms of GABAergic and Opioidergic Transmission Regulate Corticolimbic Reward Systems and Cognitive Aspects of Motivational Behaviors. *Brain Sciences*. 2023;13(5):815. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050815>
79. Hurd YL, Herman MM, Hyde TM, Bigelow LB, Weinberger DR, Kleinman JE. Prodynorphin mRNA expression is increased in the patch vs matrix compartment of the caudate nucleus in suicide subjects. *Mol Psychiatry*. 1997;2(6):495-500. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000319>
80. Iturra-Mena AM, Kangas BD, Pizzagalli DA. Nociceptin Receptor Antagonism Modulates Electrophysiological Markers of Reward Learning. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023;26(7):496-500. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad031>
81. Jales AR, Husbands SM, Lewis JW. Selective kappa-opioid antagonists related to naltrindole. Effect of side-chain spacer in the 5'-amidinoalkyl series. *Bioorg Med Chem Lett*. 2000;10(20):2259-2261. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00433-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00433-9)
82. Järving R, Järving I, Kurg R, Brash AR, Samel N. On the evolutionary origin of cyclooxygenase (COX) isozymes: characterization of marine invertebrate COX genes points to independent duplication events in vertebrate and invertebrate lineages. *J Biol Chem*. 2004;279(14):13624-33. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313258200>
83. Kawahara Y, Hesselink MB, et al. Tonic inhibition by orphanin FQ/nociception of noradrenaline neurotransmission in the amygdala. *Eur J Pharmacol*. 2004;485(1-3):197-200.
84. Kelly CA, Freeman KB, Schumacher JA. Treatment-resistant depression with anhedonia: Integrating clinical and preclinical approaches to investigate distinct phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;136:104578. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104578>
85. Khan MS, Boileau I, Kolla N, Mizrahi R. A systematic review of the role of the nociceptin receptor

- system in stress, cognition, and reward: relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2018;8(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0080-8>
86. Kiluk BD, Yip SW, DeVito EE, Carroll KM, Sofuoglu M. Anhedonia as a key clinical feature in the maintenance and treatment of opioid use disorder. *Clin Psychol Sci*. 2019;7(6):1190-1206. <https://doi.org/10.1177/2167702619855659>
 87. Kivell B, Uzelac Z, Sundaramurthy S, Rajamanickam J, et al. Salvinorin A regulates dopamine transporter function via a kappa opioid receptor and ERK1/2-dependent mechanism. *Neuropharmacology*. 2014;86:228-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.07.016>
 88. Korotkova TM, Brown RE, Sergeeva OA, Ponomarenko AA, Haas HL. Effects of arousal- and feeding-related neuropeptides on dopaminergic and GABAergic neurons in the ventral tegmental area of the rat. *Eur J Neurosci*. 2006;23(10):2677-2685. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04792.x>
 89. Knoll A, Carlezon W. Dynorphin, stress, and depression. *Brain Res*. 2010;1314:56-73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.074>
 90. Koizumi M, Midorikawa N, Takeshima H, Murphy NP. Exogenous, but not endogenous nociceptin modulates mesolimbic dopamine release in mice. *J Neurochem*. 2004;89(1):257-63. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2003.02322.x>
 91. Koob GF, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1507):3113-3123. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0094>
 92. Koob G, Volkow N. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacol*. 2010;35:217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
 93. Kreibich A, Reyes BA, Curtis AL, Ecke L, Chavkin C, Van Bockstaele EJ, Valentino RJ. Presynaptic inhibition of diverse afferents to the locus ceruleus by kappa-opiate receptors: a novel mechanism for regulating the central norepinephrine system. *J Neurosci*. 2008;28(25):6516-6525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0390-08.2008>
 94. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, et al. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016;42(5):614-620. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1197231>
 95. Krystal AD, Pizzagalli DA, Smoski, et al. A randomized proof-of-mechanism trial applying the 'fast-fail' approach to evaluating kappa-opioid antagonism as a treatment for anhedonia. *Nat Med*. 2020;26:760-768. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7>
 96. Lalanne L, Ayranci G, Kieffer BL, Lutz PE. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Front Psychiatry*. 2014;5:170. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00170>
 97. Lambert C, Da Silva S, Ceniti AK, Rizvi SJ, Fousias G, Kennedy SH. Anhedonia in depression and schizophrenia: A transdiagnostic challenge. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(7):615-623. <https://doi.org/10.1111/cns.12854>
 98. Lamberts JT, Traynor JR. Opioid receptor interacting proteins and the control of opioid signaling. *Curr Pharm Des*. 2013;19(42):7333-47. <https://doi.org/10.2174/138161281942140105160625>
 99. Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, et al. The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappa-opioid system. *J Neurosci*. 2008;28:407-414. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4458-07.2008>
 100. Lange JE, Daniel J, Homer K, Reed MB, Clapp JD. Salvia divinorum: effects and use among YouTube users. *Drug Alcohol Depend*. 2010;108(1-2):138-140. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.010>
 101. Larhammar D, Dreborg S, Larsson TA, Sundström G. Early duplications of opioid receptor and Peptide genes in vertebrate evolution. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1163:451-3. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03672.x>
 102. Leconte C, Mongeau R, Noble F. Traumatic Stress-Induced Vulnerability to Addiction: Critical Role of the Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System. *Front Pharmacol*. 2022;13:856672. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.856672>
 103. Le Maître E, Vilpoux C, Costentin J, Leroux-Nicollet I. Opioid receptor-like 1(NOP) receptors in the rat dorsal raphe nucleus: evidence for localization on serotonergic neurons and functional adaptation after 5,7-dihydroxytryptamine lesion. *J Neurosci Res*. 2005;81(4):488-496. <https://doi.org/10.1002/jnr.20571>
 104. Levey DF, Gelernter J, Polimanti R, et al. Reproducible Genetic Risk Loci for Anxiety: Results From 200,000 Participants in the Million Veteran Program. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(3):223-232. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>
 105. Lindholm S, Ploj K, Franck J, Nylander I. Repeated ethanol administration induces short- and long-term changes in enkephalin and dynorphin tissue concentrations in rat brain. *Alcohol*. 2000;22(3):165-71. [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(00\)00118-X](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(00)00118-X)
 106. Lindström LH. Clinical and biological markers for outcome in schizophrenia: A review of a longitudinal follow-up study in Uppsala schizophrenia research project. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(suppl):23-26
 107. Lindholm S, Werme M, Brené S, Franck J. The selective kappa-opioid receptor agonist U50,488H attenuates voluntary ethanol intake in the rat. *Behav Brain Res*. 2000;120(2):137-46. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(00\)00368-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00368-5)
 108. Ling W, Hillhouse MP, Saxon AJ, et al. Buprenorphine + naloxone plus naltrexone for the treatment

- of cocaine dependence: the Cocaine Use Reduction with Buprenorphine (CURB) study. *Addiction*. 2016;111(8):1416-27.
<https://doi.org/10.1111/add.13375>
109. Liang S, Wu Y, Hanxiaoran L, Greenshaw AJ, Li T. Anhedonia in Depression and Schizophrenia: Brain Reward and Aversion Circuits. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:1385-1396.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S367839>
 110. Liu JG, Prather PL. Chronic exposure to mu-opioid agonists produces constitutive activation of mu-opioid receptors in direct proportion to the efficacy of the agonist used for pretreatment. *Mol Pharmacol*. 2001;60(1):53-62.
<https://doi.org/10.1124/mol.60.1.53>. PMID: 11408600
 111. Loas G, Lefebvre G, Rotsaert M, et al. Relationships between anhedonia, suicidal ideation and suicide attempts in a large sample of physicians. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193619.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193619>
 112. Logrip ML, Janak PH, Ron D. Blockade of ethanol reward by the kappa opioid receptor agonist U50,488H. *Alcohol*. 2009;43(5):359-65.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.05.001>
 113. Lutfy K, Zaveri NT. The Nociceptin Receptor as an Emerging Molecular Target for Cocaine Addiction. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;1(37):149-181
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.003>
 114. Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci*. 2013;36(3):195-206.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.002>
 115. Maack C, Elter T, Nickenig G, et al. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):939-946.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01471-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01471-1)
 116. MacLean KA, Johnson MW, Reissig CJ, et al. Dose-related effects of salvinorin A in humans: dissociative, hallucinogenic, and memory effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(2):381-392.
<https://doi.org/10.1007/s00213-012-2912-9>
 117. Maqueda AE, Valle M, Addy PH, et al. Salvinorin-A Induces Intense Dissociative Effects, Blocking External Sensory Perception and Modulating Interoception and Sense of Body Ownership in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(12):pyv065.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv065>
 118. Margolis EB, Hjelmstad GO, Bonci A, et al. κ -Opioid agonists directly inhibit midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2003;23:9981-9986.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-31-09981.2003>
 119. Margolis EB, Lock H, Chefer VI, et al. Kappa opioids selectively control dopaminergic neurons projecting to the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2938-2942.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0511159103>
 120. Margolis EB, Karkhanis AN. Dopaminergic cellular and circuit contributions to kappa opioid receptor mediated aversion. *Neurochem Int*. 2019;129:104504.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104504>
 121. Marquez P, Nguyen AT, Hamid A, et al. The endogenous OFQ/N/ORL-1 receptor system regulates the rewarding effects of acute cocaine. *Neuropharmacology*. 2008;54(3):564-8.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.11.003>
 122. Marti M, Mela F, Veronesi C, et al. Blockade of nociceptin/orphanin FQ receptor signaling in rat substantia nigra pars reticulata stimulates nigrostriatal dopaminergic transmission and motor behavior. *J Neurosci*. 2004;24(30):6659-66.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0987-04.2004>
 123. Marti M, Mela F, Fantin M, et al. Blockade of nociceptin/orphanin FQ transmission attenuates symptoms and neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2005;25(42):9591-601.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2546-05.2005>
 124. Marti M, Trapella C, Morari M. The novel nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist Trap-101 alleviates experimental parkinsonism through inhibition of the nigro-thalamic pathway: positive interaction with L-DOPA. *J Neurochem*. 2008;107(6):1683-96.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05735.x>
 125. Mathew SJ, Cutler AJ, Visitacion NC, et al. Nava-caprant, a Novel and Highly Selective Kappa Opioid Receptor Antagonist, in Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Phase 2 Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2025;45(3):267-276.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001967>
 126. McCarthy MJ, Duchemin AM, Neff NH, et al. CREB involvement in the regulation of striatal prodynorphin by nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(1):143-153.
<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2559-y>
 127. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
<https://doi.org/10.1002/wps.21120>
 128. McLaughlin JP, Marton-Popovici M, et al. κ Opioid Receptor Antagonism and Prodorphin Gene Disruption Block Stress-Induced Behavioral Responses. *J Neurosci*. 2003;23(13):5674-5683.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05674.2003>
 129. McLaughlin JP, Land BB, Li S, et al. Prior Activation of Kappa Opioid Receptors by U50,488 Mimics Repeated Forced Swim Stress to Potentiate Cocaine Place Preference Conditioning. *Neuropsychopharmacol*. 2005;31(4):787-94.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300860>
 130. McMakin DL, Olin TM, Porta G, et al. Anhedonia Predicts Poorer Recovery Among Youth With

- Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment-Resistant Depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(4):404-411.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.011>.
131. Meehl PE. Hedonic capacity: Some conjectures. *Bulletin of the Menninger Clinic*. 1975;39:295-307.
 132. Melief EJ, Miyatake M, Bruchas MR, et al. Ligand-directed c-Jun N-terminal kinase activation disrupts opioid receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(25):11608-13.
[doi: 10.1073/pnas.1000751107](https://doi.org/10.1073/pnas.1000751107).
 133. Mendez IA, Maidment NT, Murphy NP. Parsing the hedonic and motivational influences of nociceptin on feeding using licking microstructure analysis in mice. *Behav Pharmacol*. 2016 Sep;27(6):516-27.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000240>.
 134. Merlo Pich E. Placebo response in RCT for antidepressant may not always be the 'villain' to fight: are KOR antagonists possibly affecting the intrinsic placebo response? *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(9):1355-1356.
<https://doi.org/10.1038/s41386-024-01878-3>.
 135. Meye FJ, Ramakers GM, Adan RA. The vital role of constitutive GPCR activity in the mesolimbic dopamine system. *Transl Psychiatry*. 2014;4(2):e361.
<https://doi.org/10.1038/tp.2013.130>.
 136. Michel MC, Michel-Reher MB, Hein P. A Systematic Review of Inverse Agonism at Adrenoceptor Subtypes. *Cells*. 2020;9(9):1923.
<https://doi.org/10.3390/cells9091923>.
 137. Mollereau C, Mouledous L. Tissue distribution of the opioid receptor-like (ORL1) receptor. *Peptides*. 2000;21(7):907-17.
[https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(00\)00227-8](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(00)00227-8).
 138. Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res*. 2012;72(21):5588-99.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
 139. Murphy NP, Ly HT, Maidment NT. Intracerebroventricular orphanin FQ/nociceptin suppresses dopamine release in the nucleus accumbens of anaesthetized rats. *Neuroscience*. 1996;75(1):1-4.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00322-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00322-3).
 140. Murphy NP, Maidment NT. Orphanin FQ/nociceptin modulation of mesolimbic dopamine transmission determined by microdialysis. *J Neurochem*. 1999;73(1):179-86.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0730179.x>.
 141. Murphy NP. Nociceptin/orphanin FQ, hedonic state and the response to abused drugs. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2004;24(5):295-8.
 142. Muschamp JW, Carlezon WA Jr. Roles of nucleus accumbens CREB and dynorphin in dysregulation of motivation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(2):a012005.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012005>.
 143. Narendran R, Tollefson S, Fasenmyer K, et al. Decreased Nociceptin Receptors Are Related to Resilience and Recovery in College Women Who Have Experienced Sexual Violence: Therapeutic Implications for Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2019;85(12):1056-1064.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.02.017>.
 144. Nazzaro C, Marino S, Barbieri M, et al. Inhibition of serotonin outflow by nociceptin/orphanin FQ in dorsal raphe nucleus slices from normal and stressed rats: Role of corticotropin releasing factor. *Neurochem Int*. 2009;54(5-6):378-84.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.004>.
 145. Neal CR Jr, Mansour A, Reinscheid R, et al. Opioid receptor-like (ORL1) receptor distribution in the rat central nervous system: comparison of ORL1 receptor mRNA expression with (125)I-[(14)Tyr]-orphanin FQ binding. *J Comp Neurol*. 1999;412(4):563-605.
 146. Negus SS, Mello NK. Effects of kappa opioid agonists on cocaine- and food-maintained responding by rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286(2):812-24.
 147. Neiswanger C, Ruiz MV, Kimball K, et al. G Protein Inactivation as a Mechanism for Addiction Treatment. *Biol Psychiatry*. 2025;0006-3223(25)01109-6.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2025.03.021>.
 148. Nestby P, Schoffemeer AN, Homberg JR, et al. Bremazocine reduces unrestricted free-choice ethanol self-administration in rats without affecting sucrose preference. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(3):309-17.
<https://doi.org/10.1007/s002130050894>.
 149. Nestler EJ. Role of the Brain's Reward Circuitry in Depression: Transcriptional Mechanisms. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124:151-70.
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.07.003>
 150. Newton SS, Thome J, Wallace TL, et al. Inhibition of cAMP response element-binding protein or dynorphin in the nucleus accumbens produces an antidepressant-like effect. *J Neurosci*. 2002;22(24):10883-90.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10883.2002>.
 151. Ng AYE, Chan SN, Pek JW. Genetic compensation between ribosomal protein paralogs mediated by a cognate circular RNA. *Cell Rep*. 2024;43(5):114228.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114228>.
 152. Norton CS, Neal CR, Kumar S, et al. Nociceptin/orphanin FQ and opioid receptor-like receptor mRNA expression in dopamine systems. *J Comp Neurol*. 2002;444(4):358-68.
<https://doi.org/10.1002/cne.10154>. PMID: 11891648.
 153. Nuller YL, Morozova MG, Kushnir ON, et al. Effect of naloxone therapy on depersonalization: a pilot study. *J Psychopharmacol*. 2001;15(2):93-5.
<https://doi.org/10.1177/026988110101500205>.
 154. Ociskova M, Prasko J, Latalova K, et al. Psychological factors and treatment effectiveness in resis-

- tant anxiety disorders in highly comorbid inpatients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1539-51. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104301>.
155. Okawa H, Kudo M, Kudo T, et al. Effects of nociceptinNH2 and [Nphe1]nociceptin(1-13)NH2 on rat brain noradrenaline release in vivo and in vitro. *Neurosci Lett.* 2001;303(3):173-6. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01721-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01721-9).
156. Olanas MC, Dedoni S, Boi M, et al. Activation of nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system inhibits tyrosine hydroxylase phosphorylation, dopamine synthesis, and dopamine D(1) receptor signaling in rat nucleus accumbens and dorsal striatum. *J Neurochem.* 2008;107(2):544-556. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05629.x>.
157. Olmsted SL, Takemori AE, Portoghesi PS. A remarkable change of opioid receptor selectivity on the attachment of a peptidomimetic kappa address element to the delta antagonist, natrindole: 5'-[N2-alkylamidino)methyl]naltrindole derivatives as a novel class of kappa opioid receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993;36(1):179-80. <https://doi.org/10.1021/jm00053a025>.
158. Parvaz MA, Gabbay V, Malaker P, et al. Objective and specific tracking of anhedonia via event-related potentials in individuals with cocaine use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2016;164:158-165. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.05.004>.
159. Pizzagalli DA, Iosifescu D, Hallett LA, et al. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res.* 2008;43(1):76-87. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.001>.
160. Pizzagalli DA. Toward a Better Understanding of the Mechanisms and Pathophysiology of Anhedonia: Are We Ready for Translation? *Am J Psychiatry.* 2022;179(7):458-469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220423>.
161. Polter AM, Barcomb K, Chen RW, et al. Constitutive activation of kappa opioid receptors at ventral tegmental area inhibitory synapses following acute stress. *Elife.* 2017;6:e23785. <https://doi.org/10.7554/eLife.23785>.
162. Post A, Smart TS, Krikke-Workel J, et al. A Selective Nociceptin Receptor Antagonist to Treat Depression: Evidence from Preclinical and Clinical Studies. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(7):1803-12. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.348>.
163. Post A, Smart TS, Jackson K, Mann J, Mohs R, Rorick-Kehn L, Statnick M, Anton R, O'Malley SS, Wong CJ. Proof-of-Concept Study to Assess the Nociceptin Receptor Antagonist LY2940094 as a New Treatment for Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(9):1935-1944. <https://doi.org/10.1111/acer.13147>.
164. Potter DN, Damez-Werno D, Carlezon WA Jr, et al. Repeated exposure to the kappa-opioid receptor agonist salvinorin A modulates extracellular signal-regulated kinase and reward sensitivity. *Biol Psychiatry.* 2011;70(8):744-753. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.021>.
165. Prasko J, Grambal A, Kasalova P et al. Impact of dissociation on treatment of depressive and anxiety spectrum disorders with and without personality disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2659-2676. <https://doi.org/10.2147/NDT.S118058>.
166. Przewłocka B, Turchan J, Lasoń W, et al. Ethanol withdrawal enhances the prodynorphin system activity in the rat nucleus accumbens. *Neurosci Lett.* 1997;238(1-2):13-6. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00829-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00829-x).
167. Qian S, Wei Z, Yang W, et al. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol.* 2022;12:985363. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363>.
168. Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(3):435-8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel428>.
169. Ranganathan M, Schnakenberg A, Skosnik PD, et al. Dose-related behavioral, subjective, endocrine, and psychophysiological effects of the kappa opioid agonist Salvinorin A in humans. *Biol Psychiatry.* 2012;72(10):871-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.012>.
170. Redila VA, Chavkin C. Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;200(1):59-70. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1122-y>.
171. Reyes BA, Johnson AD, Glaser JD, et al. Dynorphin-containing axons directly innervate noradrenergic neurons in the rat nucleus locus coeruleus. *Neuroscience.* 2007;145(3):1077-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.056>.
172. Reyes BA, Chavkin C, van Bockstaele EJ. Subcellular targeting of kappa-opioid receptors in the rat nucleus locus coeruleus. *J Comp Neurol.* 2009;512(3):419-431. <https://doi.org/10.1002/cne.21880>.
173. Richardson NR, Roberts DC. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods.* 1996;66(1):1-11. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00153-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00153-0).
174. Rimoy GH, Wright DM, Bhaskar NK, et al. The cardiovascular and central nervous system effects in the human of U-62066E. A selective opioid receptor agonist. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(3):203-7. <https://doi.org/10.1007/BF00192549>. PMID: 8070500.
175. Rizzi A, Gavioli EC, et al. Pharmacological characterization of the nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist SB-612111 [(*-*)-*cis*-1-methyl-7-[[4-(2,6-dichlorophenyl) piperidin-1-yl] methyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol]: in vivo studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321(3):968-74.

- <https://doi.org/10.1124/jpet.106.116780>.
176. Rizzi A, Molinari S, Marti M, et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor knockout rats: *in vitro* and *in vivo* studies. *Neuropharmacology*. 2011;60(4):572-9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.12.010>.
177. Robbins TW, Arnsten AF. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:267-287.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135535>.
178. Rominger A, Förster S, Zentner J, et al. Comparison of the ORL1 receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in human and rat neocortical slices. *Br J Pharmacol*. 2002;135(3):800-6.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704523>.
179. Ronson GE, Piberger AL, Higgs MR, et al. PARP1 and PARP2 stabilise replication forks at base excision repair intermediates through Fbh1-dependent Rad51 regulation. *Nat Commun*. 2018;9(1):746.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03159-2>.
180. Rutten K, De Vry J, Bruckmann W, et al. Effects of the NOP receptor agonist Ro65-6570 on the acquisition of opiate- and psychostimulant-induced conditioned place preference in rats. *Eur J Pharmacol*. 2010;645(1-3):119-26.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.07.036>.
181. Sadée W, Wang Z. Agonist induced constitutive receptor activation as a novel regulatory mechanism. *Mu receptor regulation*. *Adv Exp Med Biol*. 1995;373:85-90.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1951-5_12.
182. Saigusa T, Aono Y, Waddington JL. Integrative opioid-GABAergic neuronal mechanisms regulating dopamine efflux in the nucleus accumbens of freely moving animals. *Pharmacol Rep*. 2021;73(4):971-983.
<https://doi.org/10.1007/s43440-021-00249-9>.
183. Sakoori K, Murphy NP. Central administration of nociceptin/orphanin FQ blocks the acquisition of conditioned place preference to morphine and cocaine, but not conditioned place aversion to naloxone in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(2):129-36.
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1643-3>.
184. Sakoori K, Murphy NP. Endogenous nociceptin (orphanin FQ) suppresses basal hedonic state and acute reward responses to methamphetamine and ethanol, but facilitates chronic responses. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(4):877-91.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301459>.
185. Sass L, Feyaerts J. Self-Disorder in Schizophrenia: A Revised View (2. Theoretical Revision-Hyperreflexivity). *Schizophr Bull*. 2024;50(2):472-483.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbad170>.
186. Schattauer SS, Bedini A, Summers F, et al. Reactive oxygen species (ROS) generation is stimulated by κ opioid receptor activation through phosphorylated c-Jun N-terminal kinase and inhibited by p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation. *J Biol Chem*. 2019;294(45):16884-16896.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009592>.
187. Schattauer SS, Land BB, Reichard KL, et al. Peroxiredoxin 6 mediates Gai protein-coupled receptor inactivation by cJun kinase. *Nat Commun*. 2017;8(1):743.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-00791-2>.
188. Schenk S, Partridge B, Shippenberg TS. U69593, a kappa-opioid agonist, decreases cocaine self-administration and decreases cocaine-produced drug-seeking. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;144(4):339-46.
<https://doi.org/10.1007/s002130051016>.
189. Schlicker E, Morari M. Nociceptin/orphanin FQ and neurotransmitter release in the central nervous system. *Peptides*. 2000;21(7):1023-9.
[https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(00\)00233-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(00)00233-3).
190. Schmidt ME, Kezic I, Popova V, et al. Efficacy and safety of aticaprant, a kappa receptor antagonist, adjunctive to oral SSRI/SNRI antidepressant in major depressive disorder: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(9):1437-1447.
<https://doi.org/10.1038/s41386-024-01862-x>.
191. Seifert R, Wenzel-Seifert K. Constitutive activity of G-protein-coupled receptors: cause of disease and common property of wild-type receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002;366(5):381-416.
<https://doi.org/10.1007/s00210-002-0588-0>.
192. Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):27-47.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.93>.
193. Shippenberg TS, Zapata A, Chefer VI. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacol Ther*. 2007;116(2):306-21.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.011>.
194. Shirayama Y, Ishida H, Iwata M, et al. Stress increases dynorphin immunoreactivity in limbic brain regions and dynorphin antagonism produces antidepressant-like effects. *J Neurochem*. 2004;90(5):1258-68.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02589.x>.
195. Sierra M, David AS. Depersonalization: a selective impairment of self-awareness. *Conscious Cogn*. 2011;20(1):99-108.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.10.018>.
196. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(5):398-405.
<https://doi.org/10.1007/s11920-011-0224-0>.
197. Sinha R, Garcia M, Paliwal P, et al. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):324-31.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.324>.
198. Siniscalchi A, Rodi D, Morari M, et al. Direct and indirect inhibition by nociceptin/orphanin FQ on

- noradrenaline release from rodent cerebral cortex in vitro. *Br J Pharmacol.* 2002;136(8):1178-84. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704841>.
199. Sivam SP. Cocaine selectively increases striatonigral dynorphin levels by a dopaminergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;250(3):818-24.
200. Smith RJ, Lobo MK, Spencer S, et al. Cocaine-induced adaptations in D1 and D2 accumbens projection neurons (a dichotomy not necessarily synonymous with direct and indirect pathways). *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(4):546-52. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.026>.
201. Solecki W, Ziolkowska B, Krowka T, et al. Alterations of prodynorphin gene expression in the rat mesocorticolimbic system during heroin self-administration. *Brain Res.* 2009;1255:113-121. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.002>.
202. Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(6):2046-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.6.2046>.
203. Steiner H, Gerfen CR. Dynorphin opioid inhibition of cocaine-induced, D1 dopamine receptor-mediated immediate-early gene expression in the striatum. *J Comp Neurol.* 1995;353(2):200-12. <https://doi.org/10.1002/cne.903530204>.
204. Sternat T, Katzman MA. Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2149-64. <https://doi.org/10.2147/NDT.S111818>.
205. Stevens CW. Bioinformatics and evolution of vertebrate nociceptin and opioid receptors. *Vitam Horm.* 2015;97:57-94. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2014.10.002>.
206. Stevens CW, Brasel CM, Mohan S. Cloning and bioinformatics of amphibian mu, delta, kappa, and nociceptin opioid receptors expressed in brain tissue: evidence for opioid receptor divergence in mammals. *Neurosci Lett.* 2007;419(3):189-94. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.014>.
207. Sundström G, Dreborg S, Larhammar D. Concomitant duplications of opioid peptide and receptor genes before the origin of jawed vertebrates. *PLoS One.* 2010;5(5):e10512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010512>.
208. Svingos AL, Colago EE, Pickel VM. Cellular sites for dynorphin activation of kappa-opioid receptors in the rat nucleus accumbens shell. *J Neurosci.* 1999;19(5):1804-13. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-05-01804.1999>.
209. Tao R, Ma Z, Thakkar MM, McCarley RW, et al. Nociceptin/orphanin FQ decreases serotonin efflux in the rat brain but in contrast to a kappa-opioid has no antagonistic effect on mu-opioid-induced increases in serotonin efflux. *Neuroscience.* 2007;147(1):106-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.011>.
210. Tejada HA, Bonci A. Dynorphin/kappa-opioid receptor control of dopamine dynamics: Implications for negative affective states and psychiatric disorders. *Brain Res.* 2019;1713:91-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.09.023>.
211. Thomas JM, Higgs S, Dourish CT. Test-retest reliability and effects of repeated testing and satiety on performance of an Emotional Test Battery. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2016;38(4):416-433. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1121969>.
212. Thompson AC, Zapata A, Justice JB Jr, et al. Kappa-opioid receptor activation modifies dopamine uptake in the nucleus accumbens and opposes the effects of cocaine. *J Neurosci.* 2000;20(24):9333-40. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-24-09333.2000>.
213. Todtenkopf MS, Marcus JF, Portoghese PS, et al. Effects of kappa-opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;172(4):463-70. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1680-y>.
214. Toledo MA, Pedregal C, Lafuente C, et al. Discovery of a novel series of orally active nociceptin/orphanin FQ (NOP) receptor antagonists based on a dihydrospiro(piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran) scaffold. *J Med Chem.* 2014;57(8):3418-29. <https://doi.org/10.1021/jm500117r>.
215. Trifilieff P, Martinez D. Kappa-opioid receptor signaling in the striatum as a potential modulator of dopamine transmission in cocaine dependence. *Front Psychiatry.* 2013;4:44. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00044>.
216. Tyson AS, Khan S, Motiwala Z, et al. Molecular mechanisms of inverse agonism via kappa-opioid receptor-G protein complexes. *Nat Chem Biol.* 2025;21(7):1046-1057. <https://doi.org/10.1038/s41589-024-01812-0>.
217. Ubaldi M, Cannella N, Borruto AM, et al. Role of Nociceptin/Orphanin FQ-NOP Receptor System in the Regulation of Stress-Related Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12956. <https://doi.org/10.3390/ijms222312956>.
218. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med.* 2012;42(5):967-80. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001905>.
219. Ur E, Wright DM, Bouloux PM, et al. The effects of spiradoline (U-62066E), a kappa-opioid receptor agonist, on neuroendocrine function in man. *Br J Pharmacol.* 1997;120(5):781-4. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0700971>.
220. Valdez GR, Platt DM, Rowlett JK, et al. Kappa agonist-induced reinstatement of cocaine seeking in squirrel monkeys: a role for opioid and stress-related mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(2):525-33. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.125484>.

221. Vaughan CW, Christie MJ. Increase by the ORL1 receptor (opioid receptor-like1) ligand, nociceptin, of inwardly rectifying K conductance in dorsal raphe nucleus neurones. *Br J Pharmacol.* 1996;117(8):1609-11. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15329.x>.
222. Vazquez-DeRose J, Stauber G, Khroyan TV, et al. Retrodialysis of N/OFQ into the nucleus accumbens shell blocks cocaine-induced increases in extracellular dopamine and locomotor activity. *Eur J Pharmacol.* 2013;699(1-3):200-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.050>.
223. Venkatesh A, Quinn N, Upadhyaya SR, et al. Proteomic compensation by paralogs preserves protein interaction networks after gene loss in cancer. *Mol Syst Biol.* 2025;21(8):1090-1118. <https://doi.org/10.1038/s44320-025-00122-4>.
224. Viaro R, Sanchez-Pernaute R, Marti M, et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor blockade attenuates MPTP-induced parkinsonism. *Neurobiol Dis.* 2008;30(3):430-438. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.02.011>.
225. Vitale G, Ruggieri V, Filafarro M, et al. Chronic treatment with the selective NOP receptor antagonist [Nphe 1, Arg 14, Lys 15]N/OFQ-NH 2 (UFP-101) reverses the behavioural and biochemical effects of unpredictable chronic mild stress in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;207(2):173-89. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1646-9>.
226. Volta M, Viaro R, Trapella C, et al. Dopamine-nociceptin/orphanin FQ interactions in the substantia nigra reticulata of hemiparkinsonian rats: involvement of D2/D3 receptors and impact on nigro-thalamic neurons and motor activity. *Exp Neurol.* 2011;228(1):126-37. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.12.024>.
227. Vyskocilova J, Prasko J, Sipek J. Cognitive behavioral therapy in pharmacoresistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:625-39. <https://doi.org/10.2147/NDT.S101721>.
228. Wadenberg ML. A review of the properties of spiradoline: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist. *CNS Drug Rev.* 2003;9(2):187-198. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00248.x>.
229. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:403-18. <https://doi.org/10.1038/nrn3976>
230. Walker BM, Zorrilla EP, Koob GF. Systemic kappa-opioid receptor antagonism by nor-binaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats. *Addict Biol.* 2011;16(1):116-9. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00226.x>.
231. Wallace CW, Holleran KM, Slinkard CY, et al. Opioid Receptors Negatively Regulate Real Time Spontaneous Dopamine Signals by Reducing Release and Increasing Uptake. *bioRxiv.* 2024:2024.02.05.578840. <https://doi.org/10.1101/2024.02.05.578840>.
232. Walsh SL, Strain EC, Abreu ME, et al. Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;157(2):151-62. <https://doi.org/10.1007/s002130100788>.
233. Wang JQ, McGinty JF. Glutamate-dopamine interactions mediate the effects of psychostimulant drugs. *Addict Biol.* 1999;4(2):141-50. <https://doi.org/10.1080/13556219971641>.
234. Wang LN, Liu LF, Zhang JX, et al. Plasma levels of nociceptin/orphanin FQ in patients with bipolar disorders and health adults. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89(13):916-8.
235. Watson R, Harvey K, McCabe C, et al. Understanding anhedonia: a qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(4):489-499. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01364-y>.
236. Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;210(2):121-35. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1825-8>.
237. White KL, Roth BL. Psychotomimetic effects of kappa opioid receptor agonists. *Biol Psychiatry.* 2012;72(10):797-8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.014>.
238. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;134(4):319-29. <https://doi.org/10.1007/s002130050456>.
239. Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci.* 1996;19:319-340. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001535>.
240. Xin Y, Zhang Y. Paralog-based synthetic lethality: rationales and applications. *Front Oncol.* 2023;13:1168143. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1168143>.
241. Xu Y, Ye H. Progress in understanding the mechanisms of resistance to BCL-2 inhibitors. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00283-0>.
242. Yang-Feng TL, Xue FY, Zhong WW, et al. Chromosomal organization of adrenergic receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(4):1516-20. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1516>.
243. Yoshitake S, Ijiri S, Kehr J, et al. Concurrent modulation of extracellular levels of noradrenaline and cAMP during stress and by anxiolytic- or anxiolytic-like neuropeptides in the prefrontal cortex of awake rats. *Neurochem Int.* 2013;62(3):314-323. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.011>.
244. Zajecka JM, Stanford AD, Memisoglu A, et al. Buprenorphine/samidorphane combination for the

- adjunctive treatment of major depressive disorder: results of a phase III clinical trial (FORWARD-3). Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:795-808. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199245>.*
245. Zaveri NT, Journigan VB, Polgar WE. Discovery of the first small-molecule opioid pan antagonist with nanomolar affinity at mu, delta, kappa, and nociceptin opioid receptors. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6(4):646-57. <https://doi.org/10.1021/cn500367b>.
246. Zaveri NT. Nociceptin Opioid Receptor (NOP) as a Therapeutic Target: Progress in Translation from Preclinical Research to Clinical Utility. *J Med Chem*. 2016;59(15):7011-7028. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01499>.
247. Zaveri NT, Marquez PV, Meyer ME, et al. A Novel and Selective Nociceptin Receptor (NOP) Agonist (1-(1-((cis)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methanol (AT-312) Decreases Acquisition of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference in Mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(2):461-471. <https://doi.org/10.1111/acer.13575>.
248. Zhao P, Furness SGB. The nature of efficacy at G protein-coupled receptors. *Biochem Pharmacol*. 2019;170:113647. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113647>.
249. Zhou Y, Leri F. Neuroscience of opiates for addiction medicine: From stress-responsive systems to behavior. *Prog Brain Res*. 2016;223:237-251. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.09.001>.
247. Zaveri NT, Marquez PV, Meyer ME, et al. A Novel and Selective Nociceptin Receptor (NOP) Agonist

Сведения об авторах

Шагиахметов Фарид Шамилевич — к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической наркологии, Национальный научный центр наркологии, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, д. 23). E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель Института Аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3), директор Института Фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: kruenator@gmail.com

Шамакина Инна Юрьевна — к.б.н., руководитель лаборатории психофармакологии Отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: shamakina@yahoo.com

Анохин Петр Константинович — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: petranokhin@mail.ru

Аркус Максим Леонидович — к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической наркологии, Национальный научный центр наркологии, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: arkus.m@serbsky.ru

Шайдеггер Юлия Михайловна — научный сотрудник отдела психотерапии и медицинской реабилитации в амбулаторных и стационарных условиях, Национальный научный центр наркологии, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: scheidegger.y@serbsky.ru

Поступила 24.07.2025

Received 24.07.2025

Принята в печать 29.01.2026

Accepted 29.01.2026

Дата публикации 27.02.2026

Date of publication 27.02.2026