

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

РОЛЬ НОЦИЦЕПТИНА В МЕХАНИЗМАХ ОПИОИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ МОЗГА

И.Ю. Шамакина^{1}, Ф.Ш. Шагиахметов², П.К. Анохин¹, В.С. Кохан¹, Т.В. Давыдова²*

¹Национальный научный центр наркологии — филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, 119002, Москва, Малый Могильцевский пер., 3; *эл. почта: shamakina@yahoo.com

²Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Обобщены актуальные литературные данные о роли ноцицептина/орфанина в опиоидной регуляции функций нервной системы. Ноцицептиновый рецептор (Nociceptin Opiate receptor, NOPr) был впервые описан в 1994 году (Bunzow и соавт., 1994; Mollereau и соавт., 1994). В 1995 году был открыт эндогенный лиганд этого рецептора — семнадцатичленный пептид ноцицептин/орфанин FQ (Nociceptin/orphanin FQ, N/OFQ) (Reinscheid и соавт., 1995), который отличается широким спектром активности, проявляя как про-, так и антиопиоидные свойства. Высокий уровень экспрессии N/OFQ и NOPr в лимбических структурах мозга свидетельствует о вовлечённости N/OFQ в регуляцию процессов эмоционального реагирования, подкрепления, болевой чувствительности, стресс-реактивности, сексуального поведения и агрессии. Предполагают, что N/OFQ может принимать активное участие в регуляции аддиктивного поведения, однако связь предрасположенности к злоупотреблению психоактивными веществами с функциональным состоянием ноцицептиновой системы мозга до сих пор недостаточно изучена. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются весьма актуальными и перспективными при разработке новых средств фармакотерапии депрессии, тревожных расстройств, алкогольной и других видов зависимости.

Ключевые слова: мозг; опиоидные пептиды; ноцицептин; стресс; боль; зависимость

DOI: 10.18097/PBMC20216701005

ВВЕДЕНИЕ

В 1994 году две научные группы независимо друг от друга обнаружили трансмембранный белок-рецептор, гомологичный μ - (MOPr), δ - (DOPr) и κ - (KOPr) опиатным рецепторам [1, 2], названный “орфанным” опиоид-подобным рецептором (orphan opioid receptor like, ORL1). Уровень гомологии его трансмембранных доменов и трансмембранных доменов классических опиатных рецепторов составляет более 60%, причём наибольшее сходство он обнаруживает с каппа-опиоидным рецептором κ_3 [3]. В 1995 году был открыт эндогенный лиганд этого рецептора — семнадцатичленный пептид, получивший два альтернативных названия — ноцицептин/орфанин FQ (N/OFQ) [4]. Последнее название пептиду дали Reinscheid и соавт., обозначив таким образом, что пептид обладает высокой аффинностью к недавно клонированному “орфанному” рецептору [1, 2] и содержит аминокислоты фенилаланин (“F”) и глутамин (“Q”) в 1 и 17 положениях соответственно [4].

Несмотря на то, что структурно и функционально N/OFQ относят к опиоидным пептидам, он не активирует классические опиатные рецепторы, обладая высокоактивным связыванием с собственным рецептором ORL1, который по современной номенклатуре IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology; <https://www.iuphar-db.org>) обозначается как NOPr [5]. Налоксон — известный антагонист опиоидных рецепторов — не действует на NOPr, что является одним из важнейших отличий между NOPr и другими типами опиоидных рецепторов [2]. Ноцицептин сразу привлёк внимание

исследователей в связи с необычным спектром активности и, на первый взгляд, парадоксальными эффектами. Если первые исследования влияния ноцицептина на болевую чувствительность обнаружили эффект гиперальгезии (отсюда его первое название), то позже было показано, что пептид обладает разнонаправленным действием: в зависимости от условий эксперимента он вызывает снижение (гиперальгезию) или повышение (анальгезию) порога болевой чувствительности [6, 7]. Эти и другие исследования положили начало до сих пор не утихающей дискуссии об анти- или проопиоидной активности ноцицептина и возможности его использования в качестве фармакологического препарата для модуляции опиоид-зависимых процессов в мозге [8, 9].

1. НОЦИЦЕПТИН: СТРУКТУРА, ОБРАЗОВАНИЕ ИЗ ПЕПТИДА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА

Аминокислотная последовательность N/OFQ (H-Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln-OH) ближе всего по структуре к опиоидному пептиду динарфину А. Однако важным отличием N/OFQ от динарфина А и других пептидов семейства опиоидов является наличие остатка фенилаланина вместо тирозина в первом положении, что критично для его связывания с NOP рецептором [10].

Как и большинство полипептидных нейрогормонов, N/OFQ образуется из малоактивного предшественника — препроноцицептина (ppN/OFQ) в результате протеолитического процессинга [11] (рис. 1). В этом случае его биосинтез

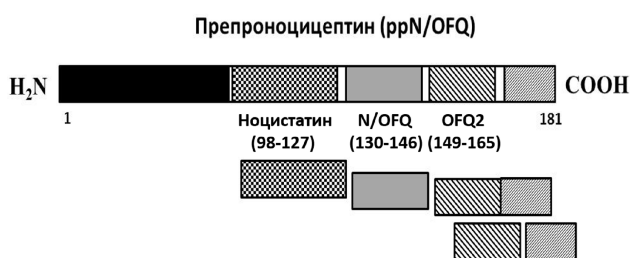


Рисунок 1. Ноцицептин (N/OFQ) образуется из предшественника — препроноцицептина (ppN/OFQ) в результате протеолитического процессинга.

включает два этапа: (1) рибосомальный синтез неактивного предшественника на матрице РНК и (2) посттрансляционный протеолитический процессинг с образованием активного пептида [12]. У крысы ppN/OFQ состоит из 181, а у мыши — 187 аминокислот и имеет на N-конце высококонсервативную сигнальную последовательность длиной 20 аминокислотных остатков (а.о.). Сигнальный пептид необходим для транспортировки полипептидной цепи в цистерны эндоплазматического ретикулума [12]. При прохождении через мембраны ретикулума происходит отщепление гидрофобного N-концевого участка молекулы ppN/OFQ с образованием молекулы более гидрофильного проноцицептина — pN/OFQ. Дальнейший протеолиз происходит в комплексе Гольджи. Как и для других пептидных предшественников, ключевую роль в протеолизе pN/OFQ играют ферменты прогормон- (пропротеин-) конвертазы (PC) PC1 (PC1/PC3) и PC2 [12, 13]. PC1 представляет собой сериновую эндопротеазу, активируемую кальцием (Ca^{2+}). PC1 синтезируется в виде проформы 99 кДа, быстро превращающейся в форму 87 кДа, которая, в свою очередь, расщепляется до активной формы 66 кДа в нейроэндокринных клетках [12, 13]. Другая прогормон-конвертаза — PC2 — представляет собой кальций- и pH-зависимую эндопротеазу, играющую важную роль в образовании целого ряда нейроактивных пептидов, таких как N/OFQ, энкефалин, холецистокинин, вещество P (substance P), соматостатин, γ -меланоцит-стимулирующий гормон и диноर्फин A(1-8) [12, 13]. Отсутствие этого фермента у мышей с нокаутом гена PC2 (т.н. PC2-null mice) приводит к целому ряду поведенческих расстройств, в том числе низкой устойчивости к воздействию стрессорных факторов [14]. К сожалению, особенности протеолиза pN/OFQ и вклад этих двух типов конвертаз в образование активных пептидов — ноцицептина и ноцистатина — практически не изучены. Несмотря на активные исследования и большой интерес к ноцицептину, функции других пептидов — фрагментов pN/OFQ, образуемых при его расщеплении, в первую очередь ноцистатина [15], в настоящее время исследованы недостаточно [16]. В ряде работ было показано, что ноцистатин обладает биологической активностью противоположной ноцицептину направленности [17]. В частности, при совместном интратекальном введении, он блокирует вызванную ноцицептином гиперальгезию [18]. Этот и другие эффекты

ноцистатина не связаны с его взаимодействием с рецептором ноцицептина NOPr, а поиск собственного рецептора ноцистатина пока не привёл к успеху. Возможно, именно с этим была связана потеря интереса исследователей к этому пептиду. Однако в 2019 году были опубликованы данные, показывающие, что ноцистатин может быть эндогенным регулятором кислоточувствительных ионных каналов в мозге (ASIC, acid-sensing ion channel) [19]. Эти ионные каналы относятся к надсемейству амилорид-чувствительных дегенерин/эпителиальных (DEG/ENaC) Na^+ -каналов, активируемых экстраклеточными протонами. Первичная структура ASIC каналов достаточно консервативна среди грызунов и человека. В настоящее время описаны четыре гена, кодирующие шесть субъединиц этих каналов (ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3 и ASIC4) [20]. В центральной нервной системе описано, по крайней мере, три субъединицы из шести (ASIC1a, ASIC2a и ASIC2b) [20]. Установлено, что ASIC1a и ASIC2 локализируются в постсинаптической мембране и телах нейронов и принимают непосредственное участие в процессах синаптической пластичности, обучении, передаче нервного возбуждения, а также при патологических состояниях — ишемических процессах и эпилепсии [20, 21]. Показано, что ноцистатин обладает сложным модуляторным действием на все типы ASIC1 каналов. В экспериментах *in vitro* на ооцитах *Xenopus Laevis*, экспрессирующих 4 типа гомомерных ASIC каналов, было показано, что ноцистатин крыс — пептид, состоящий из 35 а.о. — в зависимости от концентрации может проявлять свойства блокатора или стимулятора ASIC каналов. Авторы считают, что обнаруженный факт может хотя бы частично объяснить двунаправленный эффект ноцистатина — ноцицептивный и антиноцицептивный в экспериментальных моделях боли [19]. ASIC1a каналы были обнаружены в миндалине мозга, играющей важную роль в механизмах тревожного поведения [22-24]. Принимая во внимание высокий уровень экспрессии предшественника ноцистатина ppN/OFQ в этой области мозга, можно с осторожностью предполагать, что модуляторный эффект ноцистатина на ASIC1a каналы в миндалине может быть одним из механизмов его влияния на тревожное поведение в норме и патологии [17].

2. РЕЦЕПТОР НОЦИЦЕПТИНА

NOPr — это метаботропный рецептор с семью трансмембранными доменами, сопряжённый с гуанозинтрифосфат-связывающим белком $G_{i/o}$ (рис. 2). При исследовании молекулярного взаимодействия ноцицептина с рецептором было показано, что N-концевая часть пептида (1-6 а.о.) взаимодействует с сайтами на трансмембранных участках (TM3, TM5, TM6, TM7), а центральный участок молекулы пептида (8-13 а.о.) — со второй внеклеточной петлёй (EL2) [25]. Как и другие метаботропные рецепторы, NOPr включён

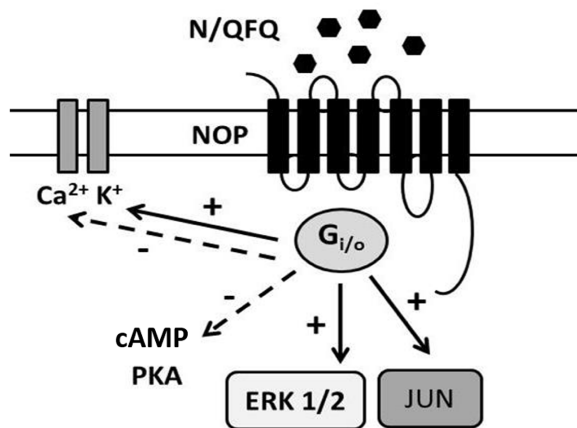


Рисунок 2. Метаболический NOP рецептор, сопряженный с гуанозинтрифосфат-связывающим белком $G_{i/o}$.

в систему передачи сигнала внутрь клетки, состоящую из следующих основных компонентов: 1) собственно рецепторного белка (NOPr), связывающегося с ноцицептином на наружной стороне мембраны, а на внутренней стороне — с $G_{i/o}$ -белком; 2) $G_{i/o}$ -белка, передающего сигнал с рецепторного белка на внутриклеточные белки-эффекторы; 3) фермента аденилатциклазы, катализирующего образование вторичного мессенджера циклического 3'-5'-аденозинмонофосфата (сАМР); 4) протеинкиназы А (PKA), фосфорилирующей белки-мишени (рис. 2). Связывание N/OFQ или агониста с NOP рецептором приводит к изменению его конфигурации и активации $G_{i/o}$ -белка, то есть к диссоциации его α_i - и $\beta\gamma$ -субъединиц. Активация α_i -субъединицы ведёт к угнетению активности аденилатциклазы и, как следствие, снижению внутриклеточной концентрации сАМР и, в свою очередь, приводит к угнетению активности PKA, что является пусковым фактором нисходящего каскада реакций. Помимо этого, активируется входящий поток K^+ через G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления GIRK, активированные $\beta\gamma$ -димером $G_{i/o}$ -белка, и снижается активность кальциевых каналов, что вызывает гиперполяризацию клетки [26]. Помимо описанных выше, активация NOP рецепторов может приводить к ряду важных внутриклеточных событий: активации ферментов — протеинкиназы С (PKC), фосфолипазы А и С, регулируемых экстраклеточными сигналами киназ ERK1/2, р38 митоген-активируемой протеинкиназы, c-Jun N-концевой киназы (JNK) и др. [27-29]. Все эти факты свидетельствуют о способности N/OFQ модулировать как освобождение нейротрансмиттеров, так и транскрипционную активность генов в нервных клетках.

Уже в ранних работах было показано, что NOP рецепторы, в основном, локализуются на терминалах нейронов, то есть действие пептида преимущественно пресинаптическое [30]. Типичным следствием активации NOP рецептора является торможение выброса медиаторов. В опытах *in vitro* было показано, что ноцицептин снижает освобождение биогенных аминов и глутамата в мозге грызунов, а антагонисты NOPr блокируют этот эффект [31, 32].

3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ N/OFQ И NOP РЕЦЕПТОРА В МОЗГЕ

В настоящее время распределение N/OFQ и NOP рецептора в центральной нервной системе (ЦНС) грызунов и человека хорошо изучено и описано [33, 34]. Начиная с 12 дня эмбрионального развития (E12) крысы, мРНК ppN/OFQ и NOPr детектируется в кортикальной пластинке головного мозга, базальной области переднего мозга, стволе, спинном мозге. Наиболее высокие значения экспрессии мРНК ppN/OFQ и NOPr отмечаются в раннем постнатальном периоде. В мозге человека мРНК ppN/OFQ и NOPr детектируется начиная с 16 недели эмбрионального развития, практически не изменяясь до 36 недели. Во взрослом возрасте высокий уровень мРНК сохраняется в спинном мозге, коре, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, септуме, ядрах шва, голубом пятне, чёрной субстанции [35, 36]. Данные иммуногистохимического анализа и *in situ* гибридизации показали, что наиболее высокий уровень экспрессии мРНК ppN/OFQ и содержание самого пептида во взрослом мозге наблюдается в структурах лимбической системы, прежде всего в миндалине и ядрах гипоталамуса [30, 35] (рис. 3). Высокий уровень экспрессии генов NOPr и ноцицептина в лимбических структурах, свидетельствует о вовлечённости системы N/OFQ-NOP в регуляцию болевой чувствительности, эмоционального реагирования, механизмов подкрепления, стресс-реактивности, сексуального поведения, агрессии и вегетативного контроля физиологических процессов [37, 38].

4. РОЛЬ N/OFQ В РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Первым описанным эффектом N/OFQ *in vivo*, из-за которого пептид и получил свое название, было снижение порога болевой чувствительности у грызунов при введении пептида в желудочки мозга (intracerebroventricular, i.c.v.) [4, 39]. Обратный эффект, то есть анальгезия, наблюдался при интратекальном введении пептида [36]. В дальнейшем, авторами был установлен широкий спектр эффектов при введении N/OFQ в разных дозах и при использовании разных тестов: гиперальгезия, анальгезия, гиперальгезия,

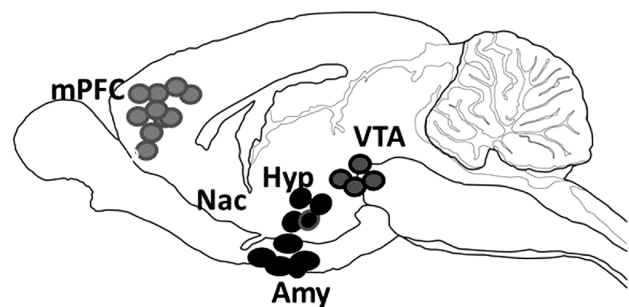


Рисунок 3. Области мозга крысы с наиболее высоким уровнем экспрессии мРНК ppN/OFQ. VTA — вентральная покрышка среднего мозга, Amy — миндалина, Hyp — гипоталамус, mPFC — медиальная префронтальная кора.

сменяющаяся анальгезией, и отсутствие изменений болевой чувствительности [36]. Было высказано предположение, что при внутримозговом введении N/OFQ не вызывает гиперальгезию непосредственно, а снижает эффект эндогенных опиоидных пептидов, то есть подавляет развитие стресс-вызванной анальгезии [40]. Действительно, при введении N/OFQ вместе с опиоидами он блокирует их эффект, а также обезболивающий эффект некоторых процедур, механизм действия которых основан на активации системы эндогенных опиоидов, например, электроакупунктуры [41]. Блокада NOPr антагонистом [Nphe¹]N/OFQ(1-13)NH₂ при его внутримозговом введении вызывает выраженный обезболивающий эффект, не устранимый налоксоном. Кроме того, [Nphe¹]N/OFQ(1-13)NH₂ усиливает действие небольших доз морфина [7, 42].

Механизм действия агонистов NOPr на болевую чувствительность при их системном введении до конца не изучен. Интересно, что такие непептидные агонисты смешанного действия (NOPr и MOPr) как BU08028, AT-121, BPR1M97, цебранопadol, наряду с анальгезирующим эффектом, например, при нейропатических болях, характеризуются значительно менее выраженными побочными эффектами (формирование физической зависимости, угнетение дыхания, угнетение перистальтики кишечника) по сравнению с классическими опиоидными анальгетиками [43-47], что было подтверждено в исследованиях на приматах. При совместном интратекальном введении N/OFQ или непептидного агониста NOP Ro64-6198 с морфином наблюдалось потенцирование обезболивающего действия морфина — эффект, противоположный действию N/OFQ при введении i.c.v. [48]. В связи с этим, огромный интерес представляют исследования роли N/OFQ в механизмах формирования толерантности к классическим опиоидам, в частности, к морфину. Однако и в этом случае учёные столкнулись с противоречивыми данными. Оказалось, что в мозге и цереброспинальной жидкости крыс со сформированной толерантностью к морфину повышено содержание N/OFQ [49]. Была высказана гипотеза об усилении синтеза или освобождения N/OFQ в результате длительного воздействия морфина, что, в свою очередь, приводит к ослаблению его эффекта, то есть формированию толерантности [49]. Это предположение согласовалось с данными о снижении толерантности к морфину при введении антител к N/OFQ (i.c.v., однократно перед тестированием) [50]. Кроме того, толерантность к морфину менее выражена у мышей с нокаутом гена *NOPr* по сравнению с животными дикого типа [51]. Аналогичный эффект снижения толерантности при хронической морфинизации наблюдался у мышей с нокаутом гена, кодирующего ppN/OFQ (генотип ppN/OFQ^{-/-}) [52]. Введение антагонистов NOPr пептидной ([Nphe¹]N/OFQ(1-13)-NH₂) или непептидной (J-113397, SB-612111) природы предотвращало формирование толерантности к морфину, что также согласуется с высказанной гипотезой. Вместе с тем, введение N/OFQ (i.c.v.) совместно с морфином в течение 3 дней также

приводило к ослаблению выработки толерантности к анальгетическому эффекту морфина [52], что, на первый взгляд, противоречит ранее полученным данным. Эффект снижения толерантности был наиболее выражен при введении N/OFQ в гиппокамп [52]. Обсуждая полученные данные, авторы предполагают, что субхроническое введение N/OFQ могло нарушить процесс сенситизации эндогенной системы N/OFQ или привести к десенситизации NOP рецепторов и ослаблению эффекта эндогенного пептида на выработку толерантности к морфину [52]. Важно отметить, что хроническое введение N/OFQ группе животных, получавших вместо морфина инъекции физиологического раствора, не изменяло анальгетический эффект острого введения тестовой дозы морфина или фоновые значения болевой чувствительности, что свидетельствует о влиянии N/OFQ именно на процесс формирования толерантности [52]. Интересен тот факт, что максимальный эффект — практически полное подавление толерантности к морфину — наблюдался при введении N/OFQ в область CA3 гиппокампа [52]. Хорошо известно, что феномен толерантности связан с ассоциативным обучением и представляет собой одну из форм памяти [53]. Было показано, что введение N/OFQ в гиппокамп подавляет долговременную потенциацию в этой области мозга [54] и нарушает пространственное обучение [55]. Таким образом, механизм действия N/OFQ может быть частично связан с модуляторным влиянием на процесс ассоциативного обучения. Эти данные имеют крайне важное клиническое значение, так как механизмы формирования толерантности к эффектам опиоидных анальгетиков до сих пор до конца не выяснены, а поиск фармакологических подходов к её снижению чрезвычайно актуален.

Таким образом, действие N/OFQ на боль противоречиво, и полученные данные до сих пор не складываются в цельную картину. Тем не менее, доминирующим на сегодняшний день, является мнение, что одной из важнейших функций N/OFQ в центральных отделах системы проведения боли является противодействие эффектам опиоидов [56].

5. ТРЕВОЖНОСТЬ: АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ ИЛИ АНКСИОГЕННЫЙ ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ NOP РЕЦЕПТОРОВ?

Как и в случае с болевой чувствительностью, участие ноцицептина в регуляции тревожности неоднозначно [37]. Тем не менее, большинство исследователей указывают на анксиолитическое действие пептида при его внутримозговом введении. Показано, что ноцицептин (в дозах 0,1-3,0 нмоль, i.c.v.) уменьшает выраженность поведенческих реакций у грызунов в условиях острого стресса: снижает боязнь света, усиливает исследовательское поведение [37, 57-59]. Нокаут гена *ppN/OFQ* путём целенаправленной делеции экзона 2 у мышей приводит к потере N/OFQ иммунореактивности в мозге и повышению чувствительности к острому и хроническому стрессу у гомозиготных ppN/OFQ^{-/-}

особей по сравнению с животными $ppN/OFQ^{+/+}$ и $ppN/OFQ^{-/-}$, а также мышами дикого типа C57BL6 [60]. В ряде ранних исследований для оценки антистрессорного действия ноцицептина использовали батарею тестов “угрозы”, в которых фактором угрозы для мыши является присутствие крысы [61]. Оказалось, что ноцицептин уменьшает выраженность таких проявлений оборонительного поведения, как число оборонительных стоек и укусов, что позволило предположить, что ноцицептин участвует в адаптации к неизбежному стрессу [7].

Для понимания роли N/OFQ в реализации ответа на стресс необходимо более подробно остановиться на природе последнего. Известно, что стресс приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (HPA) оси и росту уровня кортикостерона (у человека — кортизола) [62]. Кортикостерон, в свою очередь, подавляет активность HPA оси и вызывает усиление экспрессии кортикотропин-релизинг-гормона (corticotropin-releasing factor, CRF) в экстрагипоталамических структурах мозга: неокортексе, миндалевидном теле, гиппокампе и среднем мозге [62, 63]. CRF является центральным проводником стресс-индуцированного ответа организма и ответственен за анксиогенное действие стресса [64]. Предполагают, что увеличение плотности NOP рецепторов в ряде морфологических структур мозга при стрессе может быть защитной реакцией, направленной на ослабление эффектов, вызванных CRF [65]. Взаимодействие N/OFQ и CRF является предметом пристального внимания исследователей. Показано, что введение CRF (i.c.v.) приводит к двукратному росту экспрессии мРНК NOP рецептора в опорном ядре терминального тяжа (bed nucleus of the stria terminalis, BST) [66]. В то же время при введении N/OFQ (i.c.v.) мРНК NOP рецептора обнаруживается в миндалевидном теле, BST и других структурах, что сопровождается подавлением вызванной CRF анорексии и тревожного поведения у грызунов [66]. Интересен эффект N/OFQ на интенсивность реакции самовведения этанола крысами в латеральную область центрального ядра миндалевидного тела (CeA) [67]. Наблюдаемые при этом анксиолитический и подкрепляющий эффекты этанола усиливаются на фоне введения N/OFQ в CeA [67].

Предполагают, что важную роль в адаптации к стрессу играет CRF-зависимая регуляция ноцицептином активности серотонинергических нейронов дорзальных ядер шва [68]. Показано, что при введении в ядра шва N/OFQ подавляет нейронную активность, причем этот эффект пептида усиливается у крыс, подвергнутых принудительному плаванию или на фоне локального введения CRF [68]. Вместе с тем, эти данные противоречат результатам ранее проведенных исследований, показавших, что интракраниальное введение пептида приводило к повышению уровня АКТИГ и кортикостерона в крови нестрессированных крыс, усиливало чувствительность к этим гормонам при стрессе, проявления тревожности в тестах “открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт” и “тёмно-светлая камера” [69].

По-видимому, NOPr-опосредованные эффекты на поведение весьма чувствительны к психоэмоциональному статусу животного. Установлено, что активация NOP рецепторов агонистами может способствовать развитию депрессивно-подобных состояний у стрессированных грызунов, тогда как антагонисты обладают анксиолитическим действием [70, 71]. Вместе с тем, подобный эффект антагонистов NOPr проявлялся только у особей с высокой склонностью к депрессивно-подобному поведению (“helpless”) [72], тогда как у стресс-устойчивых (“non-helpless”) животных отмечался обратный — анксиогенный эффект [72]. Интересно, что у интактных, то есть не стрессированных животных, изменений в поведении при введении антагониста NOPr не наблюдалось [72]. В тесте “представление хищника” у мышей антагонисты NOPr могут оказывать как анксиолитическое, так и антидепрессивное действие, не затрагивая иные формы поведения [73]. При этом антагонист NOPr SB-612111 оказывает анксиолитическое действие у мышей в стадии истощения ответа на стресс, но не у интактных животных. В то же время эффект сменяется на противоположный у мышей в стадии резистентности [72].

Сложность сравнения и интерпретации литературных данных связана с очевидным доза-эффектом ноцицептина и зависимостью от способа его введения. Так, при сравнении поведения животных в норковой камере при введении i.c.v. оказалось, что малые дозы (0,01 нмоль) ноцицептина вызывают анксиолитическое, а большие (1-5 нмоль) — анксиогенное действие [74]. Малые дозы синтетических агонистов NOPr Ro65-6570 и Ro64-6198 также обладали анксиолитическими свойствами [75]. Интересно, что толерантность (то есть снижение анксиолитического эффекта) не формировалась при хроническом введении Ro64-6198, что отличало это соединение от традиционно используемых анксиолитиков.

Ранние работы по изучению поведения мышей с нокаутом гена ppN/OFQ показали, что они отличаются повышенной тревожностью [60]. Ouagazzal и соавт. провели всестороннее исследование поведения мышей $ppN/OFQ^{-/-}$ и выявили очень интересные особенности [76]. Нокаутные мыши не имели неврологических нарушений; помещённые в индивидуальные клетки, они не отличались от контрольных животных ($ppN/OFQ^{+/+}$) ни по одному из исследуемых поведенческих показателей (двигательной активности, эмоциональным реакциям, тревожности, предпочтению тёмного/светлого пространства, реакции на акустические стимулы и др.). Однако при помещении животных по пять особей в тесную клетку, в условия конкуренции за пищу, воду и пространство исследователи установили значимое усиление тревоги и агрессивности у мышей $ppN/OFQ^{-/-}$ по сравнению с животными дикого типа [76]. Эти данные ещё раз подтверждают важность ноцицептина для формирования адекватных стратегий поведения в условиях стресса.

Ясное понимание нейрохимических механизмов участия ноцицептина регуляции эмоционального состояния в настоящее время отсутствует. В качестве гипотез рассматривают модуляторное влияние N/OFQ на серотониновую систему мозга, GABAА (γ -aminobutyric acid A) рецепторы и антагонистические отношения с экстрагипоталамической CRF-системой мозга [77]. Антидепрессивный эффект антагонистов NOP τ связывают с их влиянием на активность норадреналиновых нейронов голубоватого пятна (locus coeruleus, LC) и серотониновых нейронов дорзальных ядер шва [77]. Вместе с тем, остаётся множество нерешённых вопросов, что не позволяет с уверенностью транслировать результаты экспериментальных исследований в клиническую практику. В настоящее время практически отсутствуют исследования системы N/OFQ/NOP у людей. На небольшой выборке (21 пациентка с послеродовой депрессией и 25 контрольных субъектов) было показано почти трёхкратное увеличение уровня N/OFQ в плазме крови при депрессии ($28,5 \pm 5,8$ пг/мл vs $10,4 \pm 3,7$ пг/мл) на фоне незначительного снижения уровня серотонина [78]. На этапе доклинических исследований было показано, что введение селективного антагониста NOP τ LY2940094 (BTRX-24604) (30 мг/кг перорально крысам приводит к достоверному снижению времени неподвижности в тесте на принудительное плавание Порсолта — эффекту, сходному с таковым трициклического антидепрессанта имипрамина [79]. Клинические исследования, проведённые у больных с большим депрессивным расстройством в возрасте от 18 до 65 лет с использованием LY2940094 (BTRX-24604), дали положительный результат [79, 80]. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что при приёме LY2940094 (BTRX-24604) один раз в сутки в дозе 40 мг в течение 8 недель ($n=70$) у испытуемых наблюдается улучшение по ряду показателей, оцениваемых по Шкале депрессии Гамильтона (GRID-Hamilton Depression Rating Scale-17) [79]. Так, на 8 неделе исследования отмечали улучшение настроения (эффективность по отношению к группе “плацебо” — 99,2%), восстановление аппетита (98,4%), повышение сексуального влечения (90,9%), нормализацию веса (90,1%), ослабление общесоматических симптомов депрессии (91,2%) [79]. При этом не было отмечено положительного эффекта препарата на такие показатели нарушения сна как ранняя бессонница (трудности при засыпании), средняя (многократные пробуждения в течение ночи) и поздняя бессонница (ранние пробуждения) [79]. В настоящее время свойства LY2940094 (BTRX-24604) активно изучают в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [81].

6. УЧАСТИЕ N/OFQ/NOP-РЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЕРЕДАЧИ И ЭНДОГЕННОЙ СИСТЕМЫ “НАГРАДЫ”

Высокий уровень экспрессии генов NOP рецептора и ppN/OFQ в лимбических

структурах свидетельствует о вовлечённости системы N/OFQ-NOP в регуляцию процессов эмоционального реагирования и подкрепления [37, 38, 77]. Эти функции N/OFQ могут обеспечиваться его взаимодействием с мезокортиколимбической дофаминовой системой мозга.

Традиционно подкрепляющие эффекты алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ) связывают с активацией двух систем мозга: 1) мезокортиколимбической системы [82, 83], в которую входят вентральная покрывка среднего мозга (ventral tegmental area, VTA), вентральный стриатум, в частности, прилежащее ядро (nucleus accumbens, NAc), медиальная префронтальная кора (medial Prefrontal Cortex, mPFC) и 2) расширенной миндалины (extended amygdala), включающей центральное ядро миндалины (central amygdala, CeA), ядро ложа терминальной полоски (bed nucleus of the stria terminalis, BNST), часть скорлупы прилежащего ядра (nucleus accumbens shell), граничащую с BNST, и субтуклярную субстанцию innominata [84].

Norton и соавт. вызвали одностороннее поражение дофаминергических нейронов вентральной покрывки (VTA) и компактной части чёрной субстанции (Substantia nigra pars compacta, SNc) среднего мозга 6-гидроксидофамином (6-OHDA), чтобы определить, какие популяции нейронов экспрессируют мРНК ppN/OFQ и NOP рецептора в этой области. мРНК тирозингидроксилазы (TH) — ключевого фермента синтеза дофамина — использовали в качестве маркера катехоламинергических нейронов [85]. Было показано, что 75% нейронов, экспрессирующих мРНК NOP рецептора, экспрессирует также мРНК TH, и около половины популяции нейронов, экспрессирующих TH, ко-экспрессировали мРНК NOP рецептора. 50-60% нейронов, экспрессирующих мРНК ppN/OFQ, ко-экспрессировали ключевой фермент синтеза ГАМК — глутаматдекарбоксилазу — маркер ГАМКергических нейронов. После введения 6-OHDA в VTA и SNc количество нейронов, экспрессирующих мРНК NOP рецептора, снизилось на 80% и 85% по сравнению с интактной стороной [85]. Эти данные свидетельствуют о том, что мРНК NOP рецептора экспрессируется большинством дофаминергических нейронов, а мРНК ppN/OFQ — преимущественно не дофаминергическими ГАМКергическими нейронами среднего мозга. Такая ко-локализация N/OFQ и NOP рецепторов с дофамином и ГАМК свидетельствует о том, что ноцицептин может иметь ключевое значение в подавлении биоэлектрической активности дофаминергических нейронов VTA и SNc [85, 86] и отрицательной регуляции гедонического потенциала. Эти данные были подтверждены Di Benedetto и соавт., показавшими, что в результате гибели дофаминергических нейронов среднего мозга, вызванной нейротоксином 6-OHDA, одновременно с потерей экспрессии TH (показатель гибели катехоламинергических нейронов) в VTA снижается уровень мРНК, кодирующей ppN/OFQ и NOP τ [87]. Чтобы выяснить конкретные точки приложения N/OFQ, Olivas и соавт. исследовали эффект пептида на фосфорилирование TH и регуляцию cAMP,

опосредованную дофаминовыми D1 и D2 рецепторами, в синапсах, выделенных из NAc и дорзального стриатума крыс [88]. Авторы убедительно показали ингибиторное влияние N/OFQ на активность TH в пресинаптических окончаниях дофаминергических нейронов стриатума и D1-опосредованную активацию cAMP [88]. Таким образом, можно предположить, что ингибиторное влияние N/OFQ на дофаминовую трансмиссию в NAc и стриатуме осуществляется либо путём активации пресинаптических NOP рецепторов и подавления фосфорилирования TH и синтеза дофамина, либо активации постсинаптических NOP рецепторов и блокады D1-сопряжённых внутриклеточных сигнальных механизмов. Эти данные согласуются с результатами исследований, показавших снижение морфин- и кокаин-индуцированного высвобождения дофамина в NAc под воздействием N/OFQ *in vivo* [89]. В то же время антагонисты NOP рецепторов усиливают дофаминергическую нейротрансмиссию [90]. Martí и соавт. показали, что N/OFQ при введении в SNr (Substantia nigra pars reticulata) вызывает снижение уровня дофамина в дорзальном стриатуме, тогда как антагонисты NOP рецепторов, вызывают обратную реакцию — активацию нигростриарного дофаминергического пути [90]. Эффект введения N/OFQ на дофаминовую нейротрансмиссию сопровождался двигательными нарушениями, оцениваемыми по способности крыс удерживаться на вращающемся барабане (ротарод-тест), и мышечной ригидностью [90]. При введении селективного антагониста N/OFQ UFP-101 ([Nphe¹, Arg14, Lys15]N/OFQ(1-13)-NH₂) наблюдался противоположный эффект — улучшение показателей двигательной активности в тесте “ротарод”, снижение гипокинезии [90]. Эти данные позволили авторам предположить целесообразность исследования антагонистов N/OFQ в качестве симптоматической терапии при болезни Паркинсона [90]. Вместе с тем, на сегодняшний день неясно, является ли нарушение модуляторной функции N/OFQ в этой области мозга одним из патогенетических факторов дисфункции дофаминовой системы, лежащей в основе моторных нарушений.

7. УЧАСТИЕ РЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМЫ N/OFQ/NOP В РЕГУЛЯЦИИ ЭФФЕКТОВ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Как было сказано выше, исследования распределения NOP рецепторов в головном мозге обнаружили умеренную и высокую плотность рецепторов в областях, связанных с механизмами подкрепления, включающих VTA, медиальную префронтальную кору, миндалину и BNST [35]. Тест “условно-рефлекторное предпочтение места” (“conditioned place-preference”, CPP) наиболее часто используется для изучения мотивационных и положительных подкрепляющих свойств веществ. Введение N/OFQ или его агонистов вызывает снижение положительных подкрепляющих эффектов алкоголя и наркотиков, включая морфин, кокаин и амфетамины, в тесте “предпочтение места” [89, 91, 92].

Соответственно, нокаутирование гена NOP рецептора либо предварительное введение антагонистов NOP рецепторов усиливают предпочтение места, возникающее в ответ на введение ПАВ [93]. Результаты исследований показали, что активация N/OFQ системы снижает выраженность положительных подкрепляющих эффектов алкоголя по ряду поведенческих характеристик, включая его потребление [92], условно-рефлекторное предпочтение места [94] и возобновление поиска в ответ на условно-рефлекторный стимул или стресс [95, 96].

Эффекты N/OFQ на потребление алкоголя подробно изучались у алкоголь-предпочитающей линии крыс msP (Marchigian Sardinian Alcohol-Preferring rats) [97]. Эта линия крыс характеризуется повышенной уязвимостью стрессу и тревожно-депрессивным фенотипом [97]. Предполагают, что особенности поведения этой линии крыс связаны с гиперэкспрессией рецепторов кортикотропин-релизинг-гормона первого типа (CRFR1) в мозге [98]. Было установлено, что крысы msP обнаруживают повышенный уровень мРНК, кодирующей N/OFQ и NOP рецептор, особенно в CeA, BNST и VTA [99], что рассматривают в качестве возможных компенсаторных изменений. Интересно, что, в отличие от других структур мозга, в CeA крыс линии msP наблюдается нарушение функционального сопряжения NOPr с G-белками [99]. Введение N/OFQ именно в эту область мозга приводило к снижению потребления алкоголя крысами msP [99]. Было высказано предположение, что в связи с функциональным антагонизмом N/OFQ и CRF, пептид может быть эффективен в период отмены алкоголя на фоне активации экстрагипоталамической CRF-системы [100]. Действительно, интракраниальное введение N/OFQ крысам предотвращало развитие соматических симптомов острого синдрома отмены алкоголя и значительно снижало проявления тревоги через неделю после отмены [100].

При изучении экспрессии генов препроноцептина и NOPr у крыс, отличающихся динамикой потребления алкоголя, было показано, что животные, сохраняющие стабильно низкий уровень потребления, отличаются высоким уровнем экспрессии ppN/OFQ в вентральном стриатуме и NOP рецептора в миндалине мозга по сравнению с крысами с растущим во времени уровнем предпочтения алкоголя [101-103]. Полученные результаты согласуются с данными исследований с использованием фармакологического подхода. Недостаток эндогенных лигандов NOP рецепторов может быть компенсирован введением синтетических агонистов этих рецепторов. Действительно, снижение потребления алкоголя у крыс наблюдалось под влиянием селективного агониста ноцицептиновых рецепторов SR-8993 [104].

Несмотря на ингибиторный характер влияния NOPr агонистов на дофаминергическую нейротрансмиссию в NAc, их анти-CRF эффекты в CeA могут оказаться особенно значимыми в предотвращении рецидива и стабилизации ремиссии [66, 92, 94, 100]. С этих позиций разработка

агонистов NOPr для терапии алкогольной зависимости представляется весьма перспективной [77, 105].

Вместе с тем, попытки использования антагонистов NOPr в экспериментальных моделях зависимости от ПАВ также оказались успешными [106]. Так, периферическое введение (*per os*) антагониста NOPr LY2817412 снижало потребление этанола у крыс msP обоего пола в условиях свободного выбора [107]. Аналогичный эффект был показан при прямом введении LY2817412 в CeA и VTA, но не NAc, указывая на первостепенное значение первых двух структур мозга в реализации эффектов N/OFQ в отношении системы награды и формирования зависимости [107]. Интересные данные были получены при изучении поведения крыс с зависимостью от полусинтетического опиоида оксикодона [108]. Аппликация N/OFQ в CeA приводила к нормализации частоты спонтанного тормозного постсинаптического потенциала, повышение которой характерно для оксикодон-зависимых крыс. Более того, оксикодон-зависимые животные характеризуются сниженным содержанием N/OFQ в CeA. В экспериментах *in vivo* введение N/OFQ подавляло реакцию самовведения оксикодона у животных с выраженной зависимостью, не влияя на показатели самовведения у интактных крыс или животных с низким базовым уровнем потребления [108]. Принимая во внимание, что 95% центробежных нейронов CeA представлены GABA-ергическими нейронами, авторы делают вывод о нормализующем влиянии N/OFQ на ГАМК-опосредованный эфферентный поток из CeA. Более того, низкий уровень N/OFQ может быть ответственен за гипер-GABA-ергический тонус в CeA у субъектов с зависимостью от ПАВ [108].

8. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НОЦИЦЕПТИНА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ.

Изучение действия фрагментов молекулы ноцицептина разной длины (9 и 13 аминокислот) с различными заменами на NOP рецептор показало, что действующим участком молекулы, активирующим рецептор, скорее всего, является N-концевой тетрапептид Phe-Gly-Gly-Phe [8, 109]. При укорачивании С-конца ухудшается связывание рецептора с лигандом, но не изменяется способность к активации рецептора. Таким образом, С-конец является адресным доменом. Кроме того, оказалось, что не защищенные амидной группой на С-конце фрагменты *in vivo* очень быстро разрушаются карбоксипептидазами и не могут проявить свою активность. При замене первого (N-концевого) остатка фенилаланина на лейцин действие пептидов на рецептор не изменялось. При замене четвёртого остатка фенилаланина пептиды полностью теряли способность к активации рецептора, а их аффинность к рецептору сильно снижалась. Различные модификации аминокислот на N-конце потенцируют связывание фрагментов ноцицептина с рецептором, при этом можно получить как агонисты, так и блокаторы рецептора. Удивительно, но синтетические антагонисты NOPr оказались

столь же эффективными в терапии экспериментальной алкогольной зависимости, как и агонисты. Пероральное введение BTRX-246040 блокирует самовведение этанола, стресс-индуцированную тягу к этанолу, а также этанол-ассоциированное нарушение поведения [110]. Несмотря на то, что ряд антагонистов NOPr стимулируют мезолимбический выброс дофамина [111], в условиях этанол-опосредованного роста дофаминергической активности, прежде всего, в прилежащем ядре, проявляется прямо противоположный супрессорный эффект [110]. Механизмы NOPr-опосредованной модуляции мезолимбической дофаминергической нейротрансмиссии до сих пор остаются не раскрытыми. Несколько гипотез было высказано для объяснения феномена однонаправленных эффектов агонистов и антагонистов NOP рецептора на потребление алкоголя [92]. Во-первых, эффект агонистов может быть непрямым, связанным с десенситизацией и интернализацией NOP рецептора, что приводит к снижению доступных сайтов связывания N/OFQ и “функциональной” блокаде рецептора. Эта гипотеза находит своё подтверждение в том факте, что острое однократное введение агонистов NOPr не только не подавляет самовведение этанола, но даже увеличивает его [92], по-видимому, усиливая его положительно-подкрепляющий эффект [67]. При этом, повторное введение агониста снижает самовведение этанола [99]. С другой стороны, агонисты/антагонисты NOP рецептора могут характеризоваться различными паттернами активации/ингибирования в ряду лимбических структур, известных как система “награды” мозга. Феномен однонаправленных эффектов антагонистов и агонистов NOPr, а также проявление их эффекта только лишь в условиях патологии (как на поведенческом, так и на нейрохимическом и молекулярном уровнях) требует дальнейшего изучения и анализа.

Анксиолитические и антидепрессивные свойства антагонистов NOPr, выявленные у животных в условиях стресса, получили подтверждение в клинических исследованиях с участием пациентов с большим депрессивным расстройством и алкогольной зависимостью [80]. Авторы использовали “тест распознавания лиц” (*facial recognition test*), позволяющий оценить изменения в распознавании эмоций по лицу, сопровождающие снижение удовлетворенности качеством жизни, развитие дисфории, депрессии, тревоги. Антагонист NOPr BTRX-246040 (LY2940094) (40 мг, *per os*) достоверно снижал проявление негативного когнитивного смещения уже через неделю после начала приёма и выраженность симптомов депрессии через 8 недель лечения. Учитывая данные о снижении потребления алкоголя на фоне BTRX-246040 и коморбидность депрессивного расстройства и алкогольной болезни, дальнейшие клинические исследования BTRX-246040 представляются чрезвычайно актуальными [80]. Особое значение имеет дальнейшее изучение фрагментов ноцицептина в качестве потенциальных средств терапии тревожных расстройств, депрессии и зависимости от ПАВ [8, 109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прошло 25 лет с момента открытия ноцицептинового рецептора и его эндогенного лиганда, однако функциональная значимость этой системы, её место в сложном механизме опиоидной регуляции работы мозга до сих пор до конца не ясны. Тесное эволюционное родство ноцицептинового и к-опиоидного рецепторов и их эндогенных лигандов — ноцицептина и динорфина, вероятно, определяет их морфофункциональную схожесть [112], и дальнейшее изучение взаимодействия/взаимовлияния этих систем при формировании адаптивных форм поведения представляется весьма актуальным для решения фундаментальных проблем нейробиологии. На сегодняшний день остается открытым вопрос о роли модуляторных N/OFQ/NOPr-зависимых механизмов регуляции функций дофаминовой мезокортиколимбической и других нейромедиаторных систем на разных стадиях формирования зависимости от ПАВ. Учитывая положительно-подкрепляющее действие стимуляции μ -опиатных рецепторов, традиционно основное внимание исследователей было направлено на изучение роли именно этого типа рецепторов, а также их антагонистов в качестве средств терапии алкогольной зависимости. Сегодня очевидна необходимость системного сравнительного анализа нарушений всех звеньев опиоидной регуляции функций мезокортиколимбической системы мозга в норме и патологии. Анализ имеющихся на сегодняшний день данных литературы показывает, что N/OFQ/NOP представляет собой перспективную потенциальную мишень патогенетической терапии аффективных расстройств и зависимости от ПАВ.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках утверждённой Минздравом России Программы научно-исследовательских работ на 2018-2020 г.г. (Пер. № АААА-А18-118032390130-3).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Bunzow J.R., Saez C., Mortrud M., Bouvier C., Williams J.T., Low M., Grandy D.K. (1994) FEBS Letts., **347**(2-3), 284-288.
- Mollereau C., Parmentier M., Mailleux P., Butour J.L., Moisand C., Chalon P., Caput D., Vassart G., Meunier J.C. (1994) FEBS Letts., **341**, 33-38.
- Pan Y.X., Cheng J., Xu J., Rossi G., Jacobson E., Ryan-Moro J., Brooks A.I., Dean G.E., Standifer K.M., Pasternak G.W. (1995) Mol. Pharmacol., **47**(6), 1180-1188.
- Reinscheid R.K., Nothacker H.P., Bourson A., Ardati A., Henningsen R.A., Bunzow J.R., Grandy D.K., Langen H., Monsma F.J., Civelli O. (1995) Science, **270**(5237), 792-794.
- Foord S.M., Bonner T.I., Neubig R.R., Rosser E.M., Pin J.-P., Davenport A.P., Spedding M., Harmar A.J. (2005) Pharmacol. Rev., **57**(2), 279-288.
- Calò G., Rizzi A., Marzola G., Guerrini R., Salvadori S., Beani L., Regoli D., Bianchi C. (1998) Br. J. Pharmacol., **125**, 373-378.
- Calò G., Guerrini R., Rizzi A., Salvadori S., Regoli D. (2000) Br. J. Pharmacol., **129**(7), 1261-1283.
- Дубынин В.А., Сарычева Н.Ю., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. (2017) Вopr. наркологии, **181**(6), 25-28. [Dubinin V.A., Sarycheva N.Yu., Anokhin P.K., Shamakina I.Yu. (2017) Vopr. Narcologii, **181**(6), 25-28.]
- Lambert D.G. (2008) Nat. Rev. Drug. Discov., **7**(8), 694-710.
- Filizola M., Devi L.A. (2012) Nature, **485** (7398), 314-317.
- Terenius L., Sandin J., Sakurada T. (2000) Peptides, **21**(7), 919-922.
- Hui K.S. (2007) Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, **1**, 625-651.
- Pan H., Che F.Y., Peng B., Steiner D.F., Pintar J.E., Fricker L.D. (2006) J. Neurochem., **98**(6), 1763-1777.
- Croissandeau G., Wahnou F., Yashpal K., Seidah N.G., Coderre T.J., Chrétien M., Mbikay M. (2006) Neurosci. Letts., **406**(1-2), 71-75.
- Johnson E.E., Connor M. (2007) Br. J. Pharmacol., **152**(4), 415-416.
- Okuda-Ashitaka E., Ito S. (2015) Curr. Pharm. Des., **21**(7), 868-884.
- Gavioli E.C., Rae G.A., Calò G., Guerrini R., de Lima T.C. (2002) Br. J. Pharmacol., **136**(5), 764-772.
- Okuda-Ashitaka E., Ito S. (2000) Peptides, **21**(7), 1101-1109.
- Osmakov D.I., Koshelev S.G., Ivanov I.A., Andreev Y.A., Kozlov S.A. (2019) Biomolecules, **9**(9), 401-412.
- Gründer S. (2020) in: The Oxford Handbook of Neuronal Ion Channels, Oxford University Press (Bhattacharjee A., ed.). DOI: 10.1093/oxfordhb/9780190669164.013.12.
- Uchitel O.D., González Inchauspe C., Weissmann C. (2019) Synapse, **73**(10), e22120. DOI: 10.1002/syn.22120.
- Li W.G., Xu T.L. (2015) Curr. Pharm. Des., **21**(7), 885-894.
- Quagliato L.A., Freire R.C., Nardi A.E. (2018) Transl. Psychiatry, **8**, 185. DOI: 10.1038/s41398-018-0238-z.
- Smoller J.W., Gallagher P.J., Duncan L.E., McGrath L.M., Haddad S.A., Holmes A.J., Wolf A.B., Hilker S., Block S.R., Weill S., Young S., Choi E.Y., Rosenbaum J.F., Biederman J., Faraone S.V., Roffman J.L., Manfro G.G., Blaya C., Hirshfeld-Becker D.R., Stein M.B., Van Ameringen M., Tolin D.F., Otto M.W., Pollack M.H., Simon N.M., Buckner R.L., Ongür D., Cohen B.M. (2014) Biol. Psychiatry, **76**, 902-910.
- Topham C.M., Mouledous L., Poda G., Maigret B., Meunier J.C. (1998) Protein Engineering Design Selection, **11**, 1163-1179.
- Ikeda K., Kobayashi K., Kobayashi T., Ichikawa T., Kumanishi T., Kishida H., Yano R., Manabe T. (1997) Brain Res. Mol. Brain Res., **45**(1), 117-126.
- Chan A.S., Wong Y.H. (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther., **295**, 1094-1100.
- Hawes B.E., Graziano M.P., Lambert D.G. (2000) Peptides, **21**, 961-967.
- New D.C., Wong Y.H. (2002) Neurosignals, **11**, 197-212.

30. Anton B., Fein J., To T., Li X., Silberstein L., Evans C.J. (1996) J. Compar. Neurol., **368**(2), 229-251.
31. Schlicker E., Morari M. (2000) Peptides, **21**(7), 1023-1029.
32. Marti M., Stocchi S., Paganini F., Mela F., de Risi C., Calò G., Guerrini R., Barnes T.A., Lambert D.G., Beani L., Bianchi C., Morari M. (2003) Br. J. Pharmacol., **138**(1), 91-98.
33. Kimura Y., Fujita M., Hong J., Lohith T.G., Gladding R.L., Zoghbi S.S., Tauscher J.A., Goebel N., Rash K.S., Chen Z., Pedregal C., Barth V.N., Pike V.W., Innis R.B. (2011) J. Nucl. Med., **52**(10), 1638-1645.
34. Lohith T.G., Zoghbi S.S., Morse C.L., Araneta M.F., Barth V.N., Goebel N.A., Tauscher J.T., Pike V.W., Innis R.B., Fujita M. (2012) J. Nucl. Med., **53**, 385-392.
35. Neal C.R. Jr., Akil H., Watson S.J. Jr. (2001) J. Chem. Neuroanat., **22**(4), 219-249.
36. Mogil J.S., Pasternak G.W. (2001) Pharmacol. Rev., **53**, 381-415.
37. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., Pintar J.E., Ansonoff M., Chen Y., Tucker R.C., Ciccocioppo R. (2014) Pharmacol. Ther., **141**(3), 283-299.
38. Khan M.S., Boileau I., Kolla N., Mizrahi R.A. (2018) Transl. Psychiatry, **8**(1), 38-50.
39. Meunier J.C., Mollereau C., Toll L., Suaudeau C., Moisand C., Alvinerie P., Butour J.L., Guillemot J.C., Ferrara P., Monserrat B., Mazarguil H., Vassart G., Parmentier M., Costentin J. (1995) Nature, **377**, 532-535.
40. Zhu C.B., Xu S.F., Cao X.D., Wu G.C., Zhang X.L., Li M.Y., Cui D.F., Chi C.W. (1996) Acupunct. Electrother. Res., **21**, 199-205.
41. Zhu C.B., Cao X.D., Xu S.F., Wu G.C. (1997) Neurosci. Letts., **235**, 37-40.
42. Rizzi A., Bigoni R., Marzol G., Guerrini R., Salvadori S., Regoli D., Calò G. (2000) NeuroReport, **11**, 2369-2372.
43. Khroyan T.V., Polgar W.E., Cami-Kobeci G., Husbands S.M., Zaveri N.T., Toll L. (2011) J. Pharmacol. Exp. Ther., **336**(3), 952-961.
44. Ding H., Kiguchi N., Yasuda D., Daga P.R., Polgar W.E., Lu J.J., Czoty P.W., Kishioka S., Zaveri N.T., Ko M.C. (2018) Sci. Transl. Med., **10**(456), eaar3483. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar3483.
45. Tzschentke T.M., Kogel B.Y., Frosch S., Linz K. (2018) Addict. Biol., **23**(5), 1010-1019.
46. Chao P.K., Chang H.F., Chang W.T., Yeh T.K., Ou L.C., Chuang J.Y., Tsu-An Hsu J., Tao P.L., Loh H.H., Shih C., Ueng S.H., Yeh S.H. (2020) Neuropharmacology, **166**, 107678. DOI:10.1016/j.neuropharm.2019.107678.
47. Nair A.S., Mantha S.P., Pulipaka S.K., Rayani B.K. (2020) Indian J. Palliat. Care, **26**(1), 147-148.
48. Ko M.C., Woods J.H., Fantegrossi W.E., Galuska C.M., Wichmann J., Prinssen E.P. (2009) Neuropsychopharmacology, **34**(9), 2088-2096.
49. Yuan L., Han Z., Chang J.K., Han J.S. (1999) Brain Res., **826**, 330-334.
50. Tian J.H., Zhang W., Fang Y., Xu W., Grandy D.K., Han J.S. (1998) Br. J. Pharmacol., **124**(1), 21-26.
51. Ueda H., Yamaguchi T., Tokuyama S., Inoue M., Nishi M., Takeshima H. (1997) Neurosci. Lett., **237**, 136-138.
52. Lutfy K., Hossain S.M., Khaliq I., Maidment N.T. (2001) Br. J. Pharmacol., **134**(3), 529-534.
53. Siegel S. (1976) Science, **193**, 323-325.
54. Yu T.P., Fein J., Phan T., Evans C.J., Xie C.W. (1997) Hippocampus, **7**, 88-94.
55. Sandin J., Georgieva J., Schott P.A., Ogren S.O., Terenius L. (1997) Eur. J. Neurosci., **9**, 194-197.
56. Toll L., Ozawa A., Cippitelli A. (2019) Handbook of Experimental Pharmacology, Springer, **254**, 165-186.
57. Jenck F., Ouagazzal A.M., Pauly-Evers M., Moreau J.L. (2000) Mol. Psychiatry, **5**, 572-472.
58. Christmas D.M., Hood S.D. (2006) Recent Patents CNS Drug Discov., **1**, 289-298.
59. Gavioli E.C., Calò G. (2006) Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **372**, 319-330.
60. Koster A., Montkowski A., Schulz S., Stübe E.M., Knaudt K., Jenck F., Moreau J.L., Nothacker H.P., Civelli O., Reinscheid R.K. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 10444-10449.
61. Meis S., Pape H.C. (2001) J. Physiol., **532**(Pt 3), 701-712.
62. Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B. (2016) Compr. Physiol., **6**(2), 603-621.
63. Schreiber A.L., Gilpin N.W. (2018) Handbook of Experimental Pharmacology, Springer, **248**, 435-471.
64. Jiang Y., Peng T., Gaur U., Silva M., Little P., Chen Z., Qiu W., Zhang Y., Zheng W. (2019) Frontiers Cellular Neuroscience, **13**, 290. DOI:10.3389/fncel.2019.00290.
65. Flanagan M., Tollefson S., Himes M.L., Jordan R., Roach K., Stoughton C., Lopresti B., Mason N.S., Ciccocioppo R., Narendran R. (2020) Biol. Psychiatry, **87**(6), 570-576.
66. Rodi D., Zucchini S., Simonato M., Cifani C., Massi M., Polidori C. (2008) Psychopharmacology, **196**(4), 523-531.
67. Knight C.P., Hauser S.R., Waeiss R.A., Molosh A.I., Johnson P.L., Truitt W.A., McBride W.J., Bell R.L., Shekhar A., Rodd Z.A. (2020) J. Pharmacol. Exp. Ther., **374**(3), 366-375.
68. Nazzaro C., Barbieri M., Varani K., Beani L., Valentino R.J., Siniscalchi A. (2010) Neuropharmacology, **58**(2), 457-464.
69. Fernandez F., Misilmeri M.A., Felger J.C., Devine D.P. (2004) Neuropsychopharmacology, **29**, 59-71.
70. Holanda V.A.D., Pacifico S., Azevedo Neto J., Finetti L., Lobao-Soares B., Calò G., Gavioli E.C., Ruzza C. (2019) J. Psychopharmacol., **33**(12) 1540-1549.
71. Park J.Y., Chae S., Kim C.S., Kim Y.J., Yi H.J., Han E., Joo Y., Hong S., Yun J.W., Kim H., Shin K.H. (2019) Korean J. Physiol. Pharmacol., **23**(6), 427-448.
72. Silva A.I., Holanda V.A.D., Azevedo Neto J.G., Silva Junior E.D., Soares-Rachetti V.P., Calò G., Ruzza C., Gavioli E.C. (2020) Psychopharmacol., **237**(6), 1633-1642.
73. Taylor R.M., Jeong I.H., May M.D., Bergman E.M., Capaldi V.F., Moore N.L.T., Matson L.M., Lowery-Gionta E.G. (2020) Psychopharmacology, **237**(10), 2943-2958.
74. Kamei J., Matsunawa Y., Miyata S., Tanaka S., Saitoh A. (2004) Eur. J. Pharmacol., **489**(1-2), 77-87.
75. Zaveri N. (2003) Life Sci., **73**(6), 663-678.
76. Ouagazzal A.M., Moreau J.L., Pauly-Evers M., Jenck F. (2003) Behav. Brain Res., **144**, 111-117.
77. Zaveri N. (2016) J. Med. Chem., **59**(15), 7011-7028.
78. Zhang L.L., Zheng H.P., Ma C., He Z.G., Zheng C.D. (2009) Chin. J. Psychiatry, **42**, 138-144.
79. Post A., Smart T.S., Krikke-Workel J., Dawson G.R., Harmer C.J., Browning M., Jackson K., Kakar R., Mohs R., Statnick M., Wafford K., McCarthy A., Barth V., Witkin J.M. (2016) Neuropsychopharmacology, **41**(7), 1803-1812.
80. Witkin J.M., Wallace T.L., Martin W.J. (2019) Handbook of Experimental Pharmacology, Springer, **254**, 399-415.
81. Ferrari F., Rizzo S., Ruzza C., Calò G. (2020) J. Pharmacol. Exp. Ther., **373**(1) 34-43.
82. Анохина И.П., Шамакина И.Ю. (2016) в: Наркология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, Москва (Винникова М.А., Иванец Н.Н., ред.), сс. 96-116. [Anokhina I.P., Shamakina I.Yu. (2016) in: Narcology. National Guide, GEOTAR-Media, Moscow (Vinnikova M.A., Ivanets N.N., eds.) pp. 96-116.]

83. Анохина И.П. (2018) *Вопр. наркол.*, **162**(2), 22-34. [Anokhina I.P. (2018) *Vopr. Narcol.*, **162**(2), 22-34.]
84. Fox A.S., Shackman A.J. (2019) *Neurosci. Letts.*, **693**, 58-67.
85. Norton C.S., Neal C.R., Kumar S., Akil H., Watson S.J. (2002) *J. Comp. Neurol.*, **444**(4), 358-68.
86. Gavioli E.C., Calò G. (2013) *Pharmacol. Ther.* **140**, 10-25.
87. Di Benedetto M., Cavina C., D'Addario C., Leonì G., Candeletti S., Cox B.M., Romualdi P. (2009) *Neuropharmacology*, **56**(4), 761-767.
88. Olanas M.C., Dedoni S., Boi M., Onali P. (2008) *J. Neurochem.*, **107**(2), 544-556.
89. Vazquez-De Rose J., Stauber G., Khroyan T.V., Xie X.S., Zaveri N.T., Toll L. (2013) *Eur. J. Pharmacol.*, **699**(1-3), 200-206.
90. Marti M., Mela F., Veronesi C., Guerrini R., Salvadori S., Federici M., Mercuri N.B., Rizzi A., Franchi G., Beani L., Bianchi C., Morari M. (2004) *J. Neurosci.*, **24**(30), 6659-6666.
91. Sakoori K., Murphy N.P. (2004) *Psychopharmacology* (Berlin), **172**, 129-136.
92. Ciccocioppo R., Borruto A.M., Domi A., Teshima K., Cannella N., Weiss F. (2019) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, **254**, 187-212.
93. Sakoori K., Murphy N.P. (2008) *Neuropsychopharmacol.*, **33**(4), 877-891.
94. Kuzmin A., Kreek M.J., Bakalkin G., Liljequist S. (2007) *Neuropsychopharmacology*, **32**(4), 902-910.
95. Martin-Fardon R., Ciccocioppo R., Massi M., Weiss F. (2000) *Neuroreport*, **11**(9), 1939-1943.
96. Ciccocioppo R., Economidou D., Fedeli A., Angeletti S., Weiss F., Heilig M., Massi M. (2004) *Psychopharmacology*, **172**(2), 170-178.
97. Economidou D., Fedeli A., Fardon R.M., Weiss F., Massi M., Ciccocioppo R. (2006) *Peptides*, **27**(12), 3299-3306.
98. Hansson A.C., Cippitelli A., Sommer W.H., Fedeli A., Björk K., Soverchia L., Terasmaa A., Massi M., Heilig M., Ciccocioppo R. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**(41), 15236-15241.
99. Economidou D., Hansson A.C., Weiss F., Terasmaa A., Sommer W.H., Cippitelli A., Fedeli A., Martin-Fardon R., Massi M., Ciccocioppo R., Heilig M. (2008) *Biol. Psychiatry*, **64**, 211-218.
100. Economidou D., Cippitelli A., Stopponi S., Braconi S., Clementi S., Ubaldi M., Martin-Fardon R., Weiss F., Massi M., Ciccocioppo R. (2011) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **35**(4), 747-755.
101. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Ульянова Е.В., Шамакина И.Ю. (2016) в кн.: *Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы*, Томск, Изд-во "Иван Федоров" (Bohan N.A., Ivanova S.A., eds.), стр. 148-149. [Shagiakhmetov F.Sh., Anokhin P.K., Ulyanova E.V., Shamakina I.Yu. (2016) in: *Biomarkers in psychiatry: search and perspectives*, Tomsk, "Ivan Fedorov" (Bohan N.A., Ivanova S.A., eds.), pp. 148-149.]
102. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю., Давыдова Т.В. (2018) *Патол. Физиол. Эксп. Тер.*, **62**(4), 53-57. [Shagiakhmetov F.Sh., Anokhin P.K., Shamakina I.Yu., Davidova T.V. (2018) *Pathol. Physiol. Exp. Ther.*, **62**(4), 53-57.]
103. Шагиахметов Ф.Ш., Шамакина И.Ю., Давыдова Т.В. (2018) *Патогенез*, **16**(4), 112-114. [Shagiakhmetov F.Sh., Shamakina I.Yu., Davidova T.V. (2018) *Pathogenesis*, **62**(4), 53-57.]
104. Aziz A.M., Brothers S., Sartor G., Holm L., Heilig M., Wahlestedt C., Thorsell A. (2016) *Psychopharmacology* (Berlin), **233**(19-20), 3553-3563.
105. Narendran R., Ciccocioppo R., Lopresti B., Paris J., Himes M.L., Mason N.S. (2018) *Biol. Psychiatry*, **84**(10), 708-714.
106. Brunori G., Weger M., Schoch J., Targowska-Duda K., Barnes M., Borruto A.M., Rorick-Kehn L.M., Zaveri N.T., Pintar J.E., Ciccocioppo R., Toll L., Cippitelli A. (2019) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **43**(10), 2167-2178.
107. Borruto A.M., Fotio Y., Stopponi S., Brunori G., Petrella M., Caputi F.F., Romualdi P., Candeletti S., Narendran R., Rorick-Kehn L.M., Ubaldi M., Weiss F., Ciccocioppo R. (2020) *British J. Pharmacol.*, **177**(7), 1525-1537.
108. Kallupia M., Carrette L.L.G., Kononoff J., Woods L.S., Palmer A.A., Schweitzer P., George O., de Guglielmo G. (2020) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**(4), 2140-2148.
109. Чеснокова Е.А., Анохин П.К., Воронкова А.С., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. (2013) *Доклады Академии наук*, **449**(5), 610-613. [Chesnokova E.A., Anokhin P.K., Voronkova A.S., Sarycheva N.Yu., Dubinin V.A., Kamenskiy A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. (2013) *Doklady Akademii Nauk*, **449**(5), 610-613.]
110. Rorick-Kehn L.M., Ciccocioppo R., Wong C.J., Witkin J.M., Martinez-Grau M.A., Stopponi S., Adams B.L., Katner J.S., Perry K.W., Toledo M.A., Diaz N., Lafuente C., Jimenez A., Benito A., Pedregal C., Weiss F., Statnick M.A. (2016) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **40**(5), 945-954.
111. Koizumi M., Sakoori K., Midorikawa N., Murphy N.P. (2004) *Br. J. Pharmacol.*, **143**(1), 53-62.
112. Stevens C.W. (2015) *Vitam. Horm.*, **97**, 57-94.

Поступила в редакцию: 12. 01. 2021.
После доработки: 01. 02. 2021.
Принята к печати: 09. 02. 2021.

THE ROLE OF NOCICEPTIN IN OPIOID REGULATION OF BRAIN FUNCTIONS

I.Yu. Shamakina^{1}, F.Sh. Shagiakhmetov², P.K. Anokhin¹, V.S. Kohan¹, T.V. Davidova²*

¹V.P. Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addiction,
3 M. Mogiltsevsky per., Moscow, 119002 Russia; *e-mail: shamakina@yahoo.com

²The Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya str, Moscow, 125315 Russia

This review discusses our current knowledge on the nociceptin/orphanin (N/OFQ) system regarding its role in regulation of brain functions. Nociceptin receptor (NOPr) was identified in 1994 [Bunzow et al., 1994; Mollereau et al., 1994]. In 1995 a 17 amino acid endogenous peptide was found to be the high-affinity ligand for the NOPr [Reinscheid et al., 1995]. N/OFQ has a broad spectrum of activity and can act as an opioid-like as well as an anti-opioid peptide. Considering high level of N/OFQ and NOPr mRNA expression in the limbic brain regions, the N/OFQ/NOP system is suggested to be involved in regulation of emotions, reward, pain sensitivity, stress responsibility, sexual behavior, aggression, drug abuse and addiction. However it is still not well understood whether an increased vulnerability to drugs of abuse may be associated with dysregulation of N/OFQ/NOP system. Current review further highlights a need for further research on N/OFQ/NOP system as it could have clinical utility for substance abuse, depression, and anxiety pharmacotherapy.

Key words: brain; opioid peptides; nociceptin; stress; pain; addiction

Funding. This work was done within the Programme of scientific research approved by Russian Ministry of Health for 2018-2020 (№ AAAA-A18-118032390130-3).

Received: 12.01.2021, revised: 01.02.2021, accepted: 09.02.2021.