

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.033.1

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-111-117

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КАППА-ОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА –
СОЕДИНЕНИЯ РУ-1205

Л.И. Бугаева², С.А. Лебедева², Е.А. Кузубова², Т.Д. Денисова², Ю.В. Лифанова¹, Н.В. Елисеева¹,
О.Ю. Гречко¹, А.А. Спасов^{1,2}

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Россия

Автор, ответственный за переписку: Юлия Викторовна Лифанова, j_semenova_pharm@mail.ru

Аннотация. Изучено влияние фармакологической субстанции (ФС) РУ-1205 на органы и системы половозрелых крыс при 3-месячном интрагастральном введении в дозах 5, 50, 500 мг/кг. ФС РУ-1205 при длительном введении не оказывало клинически значимых влияний на показатели интегрального состояния животных (динамика массы тела, потребление воды и пищи, общее состояние животных), а также на гематологические и биохимические параметры крови. Было показано, что ФС РУ-1205 оказывает обратимое мягкое угнетающее влияние на все исследуемые формы поведенческой активности. При патоморфологической оценке микропрепаратов печени и почек выявлено обратимое неблагоприятное действие ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг.

Ключевые слова: каппа-агонист, хроническая токсичность, открытое поле, биохимические исследования, гематологические исследования

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

SAFETY ASSESSMENT OF KAPPA-OPIOID ANALGETICS – COMPOUNDS RU-1205

L.I. Bugaeva², S.A. Lebedeva², E.A. Kuzubova², T.D. Denisova², Yu.V. Lifanova¹, N.V. Eliseeva¹,
O.Yu. Grechko¹, A.A. Spasov^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Scientific Center of Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russia

Corresponding author: Yulia V. Lifanova, j_semenova_pharm@mail.ru

Abstract. The effect of Pharmacological substance (PS) RU-1205 on organs and systems of rats was studied after 3 months of intragastric administration in doses of 5, 50, 500 mg/kg. PS RU-1205 with long-term administration did not have clinically significant effects on the indices of the integral state of animals (dynamics of body weight, consumption of water and food, general condition of animals), as well as on hematological and biochemical parameters of blood. It was shown that PS RU-1205 has a reversible mild inhibitory effect on all studied forms of behavioral activity. Pathomorphological assessment of liver and kidney micropreparations revealed a reversible adverse effect of PS RU-1205 at a dose of 500 mg/kg.

Keywords: kappa agonist, chronic toxicity, open field, biochemical studies, hematological studies

Агонисты каппа-опиоидных рецепторов являются перспективной мишенью для фармакологической коррекции болевого синдрома [1]. Их применение не сопровождается угнетением дыхания, развитием толерантности, зависимости, эйфории, в отличие от традиционных неселективных агонистов опиоидных рецепторов [1, 2]. К побочным эффектам агонистов

каппа-рецепторов можно отнести развитие дисфории, вследствие активации р38α митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК киназы) [3]. р38-α МАРК киназа относится к семейству серин/треониновых киназ [4]. Экспрессируется в нейронах прилежащего ядра мезо-кортиколимбической системы, которая задействована в формировании дисфории [3].

Соединение SB203580 ингибирует р38-α MAPK киназу и устраняет аверсивные эффекты агониста каппа-опиоидных рецепторов U50,488 [3]. Таким образом, сочетание селективного агонизма в отношении каппа-опиоидных рецепторов и ингибирование р38-α MAPK киназы является перспективным для поиска новых анальгетических средств.

Выявлена фармакологическая субстанция (ФС) РУ-1205, имеющая высокую селективность в отношении каппа-опиоидных рецепторов, ингибирующая нейрональную р38-зависимую MAPK-киназу [5]. В ранее проведенных исследованиях по изучению острой токсичности ФС РУ-1205 были рассчитаны показатели ЛД₅₀ (для мышей – 1898,96 мг и 1565,05 мг; для крыс – 1534,25 мг и 1565,05 мг самцов и самок соответственно). Исходя из полученных величин, ФС РУ-1205 относится к 4-му классу токсичности (малоопасному) согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Для проведения I фазы клинических исследований необходимо опираться на данные о фармакологических и токсикологических свойствах новых соединений [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение хронической токсичности каппа-агониста ФС РУ-1205 при пероральном введении.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакологическая субстанция соединения РУ-1205 (дигидрохлорид 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]-бензимидазол) синтезирована в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону [7]. Чистота соединения составляла не менее 99,46 %.

Исследования проводились на половозрелых (120 дней) беспородных крысах обоего пола, массой 180–210 г в количестве 200 особей, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН (Санкт-Петербург, Россия). Животные до начала эксперимента подверглись карантину в течение 14 дней в виварии. Грызуны имели круглосуточный доступ к кормушкам и поилкам *ad libitum* и содержались в стандартизованных условиях вивария (постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Животных содержали группами по 5 особей, при регулируемом

совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22 °С. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

Животные рандомизированно были распределены на 4 группы по 20 особей самцов и самок в каждой: группа интактного контроля (без введения каких-либо веществ); опытная группа № 1, животным вводили соединение РУ-1205 в терапевтической дозе (ТД) 5 мг/кг; опытная группа № 2, животным вводилось соединение РУ-1205 в дозе 50 мг/кг (10 × ТД); опытная группа № 3, животные получали соединение РУ-1205 в дозе 500 мг/кг (100 × ТД). ФС РУ-1205 вводили в течение 3 месяцев, ежедневно, перорально, в первой половине дня, после этого следовал период отмены 30 дней (1 месяц).

Еженедельно регистрировали массу тела животных CAS MW-1200 (Южная Корея), а также в автоматическом режиме подсчитывали количество потребляемой воды и пищи.

Изучение поведенческой активности проводили по окончании курса введения вещества, а также через 1 месяц после отмены соединения в тесте «открытое поле» согласно методике [8, 9, 10]. При тестировании животных в установке «открытое поле» наблюдения вели в течение 3 мин. За этот период у них фиксировали горизонтальную активность (КПК – количество пересеченных квадратов); вертикальную активность (КПЗЛ – количество подъемов на задние лапы); исследовательскую активность (КЗО – количество заглядываний в напольные отверстия); об эмоциональном состоянии судили по количеству фекальных болюсов (КФБ), а также по количеству актов груминга (КАГ).

Показатели периферической крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) определяли с помощью гематологического анализатора Abacus Junior Vet (Diatron Messtechnik GmbH, Австрия). Подсчет лейкоцитарной формулы проводили в окрашенных по Романовскому – Гимзе мазках крови, используя микроскоп МБИ-3 (ЛОМО, Россия). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Панченкова (мм/ч). Время свертывания крови определяли по методу Мас – Магро.

При проведении биохимических исследований определяли содержание глюкозы, мочевины, креатинина, общего холестерина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), используя наборы Био-Ла-Тест (ERBA Lachema, Чехия) согласно инструкциям для каждого набора.

При проведении патоморфологических проводили макроскопическое обследование внутренних органов. Головной мозг, сердце, тимус, легкие, селезенку, печень, почки, надпочечники, эпидидимис, тестикулы, яичники выделяли, взвешивали на торсионных весах типа WT (Techniprot, Польша), готовили из органов гистологические срезы для микроскопических исследований (микроскоп бинокулярный Leika DM 750, Германия, окраска гематоксилин-эозин, окуляр 7 и объектив 40).

Статистическая обработка проводилась с использованием Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Достоверность результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период проведения хронического эксперимента выявлен положительный прирост массы тела животных во всех исследуемых группах. В опытных группах, получавших ФС РУ-1205 в дозе 5 и 50 мг/кг, отличий от групп контроля выявлено не было. Прирост массы тела животных, получавших ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг, составил 15,6 % у самцов и 7,6 % у самок и был ниже значений группы контроля (24 % в среднем). Также в группе, получавшей максимальную дозу субстанции, было отмечено изменение общего состояния животных (элементы неопрятности шерстного покрова, бледность видимых слизистых и кожных покровов). Через 1 месяц после отмены ФС РУ-1205 были зафиксированы эффекты реабилитации: прирост массы тела в группе животных, получавших соединение в дозе 500 мг/кг, возобновлялся в полном объеме и относительно 3-го месяца испытаний составил в группах самцов и самок 20,9 г и 10,7 г соответственно, против 10,7 г и 4,8 г соответственно в группе контроля.

При изучении влияния ФС РУ-1205 в дозах 5 и 50 мг/кг на пищевую и питьевую активности животных не выявлено существенных различий с группой контроля, в дозе 500 мг/кг ФС РУ-1205 оказывает угнетающее влияние, более выраженное на самок ($p < 0,05$). Данные изменения были обратимы и восстанавливались в период отмены введения испытуемого вещества.

В исследованиях двигательной и поведенческой активности, проведенных на 3-й месяц эксперимента, отмечено отсутствие достоверных изменений в двигательном поведении опытных животных. При этом наблюдается недостоверное снижение в опытных группах, получавших ФС РУ-1205 в дозах 5 и 50 мг/кг вертикальной (на 34,7 и 26,5 % соответственно у самок и на 22 и 52 % – у самцов) и горизонтальной активностей (на 18,1 и 10,7 %, соответственно у самок и на 10,3 и 29,0 % у самцов), при этом эмоциональное поведение (КАГ и КФБ) существенно не изменялось, снижалось лишь КФБ, но не изменялся груминг. У животных, получавших РУ-1205 в дозе 500 мг/кг, горизонтальная подвижность и вертикальные стойки практически соответствовали контрольным значениям, КАГ недостоверно снижалось на 33,3 %, КФБ не изменялось – у самцов, тогда как КАГ достоверно повышалось ($p < 0,05$) на 73,1 %, и КФБ на 42,3 % ($p < 0,05$) у самок, через месяц после отмены данные опытных групп соответствовали группе животных, получавших дистиллированную воду.

Таким образом, из результатов проведенных исследований можно заключить, что ФС РУ-1205 при 3-месячном пероральном введении крысам оказывает обратимое незначительное депримирующее влияние на все исследуемые формы поведенческой активности.

По результатам исследований периферической крови крыс, получавших ФС РУ-1205 перорально в течение 3 месяцев, отмеченные изменения находились в пределах физиологических норм (табл. 1).

Таблица 1

Влияние ФС РУ-1205 на некоторые показатели периферической крови крыс при пероральном введении ($M \pm m$)

Показатели	Пол	Группа контроля	ФС РУ-1205, 5 мг/кг	ФС РУ-1205, 50 мг/кг	ФС РУ-1205, 500 мг/кг
Гемоглобин, г/л	самцы	152,8 ± 3,9	129,0 ± 3,4*	131,3 ± 3,7*	127,5 ± 3,5*
	самки	146,8 ± 1,2	149,0 ± 2,4	151,3 ± 1,2*	145,0 ± 2,1
Гематокрит, л/л	самцы	47,30 ± 1,08	43,10 ± 0,41*	42,90 ± 1,26*	33,30 ± 7,76*
	самки	41,20 ± 0,68	42,00 ± 0,67	43,20 ± 0,17	41,30 ± 0,44
Цветовой показатель, у.е.	самцы	0,50 ± 0,03	0,40 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,40 ± 0,02
	самки	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,03	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,02
Палочкоядерные нейтрофилы, %	самцы	2,80 ± 0,48	4,50 ± 0,87	2,30 ± 0,95	1,30 ± 0,25*
	самки	2,80 ± 0,25	3,30 ± 0,48	2,80 ± 0,63	2,50 ± 0,29
Сегментоядерные нейтрофилы, %	самцы	14,50 ± 2,78	18,0 ± 2,8	18,00 ± 2,35	15,5 ± 3,5
	самки	14,50 ± 1,32	12,00 ± 2,35	14,00 ± 1,47	19,30 ± 2,06
Моноциты, %	самцы	2,30 ± 0,48	4,00 ± 1,08	3,00 ± 0,41	4,80 ± 0,48*
	самки	1,80 ± 0,25	2,50 ± 1,19	1,30 ± 0,25	1,80 ± 0,25

*Изменения достоверны относительно интактного контроля при $p < 0,05$.

После хронического введения животным ФС РУ-1205 количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, а также время свертываемости крови, скорость оседания эритроцитов не изменялись. При этом количество гемоглобина во всех опытных группах самцов снижалось в среднем на 15 % относительно группы контроля. Вместе с тем в данных группах изменялись относительные расчетные величины: цветовой показатель (статистически незначительно) и гематокрит (наблюдалась тенденция к снижению). Измененные показатели оставались при этом в границах физиологической нормы и восстанавливались через 1 месяц после отмены соединения. В опытных группах самок похожих изменений показателей выявлено не было. В образцах крови опытной группы крыс-самцов, получавших ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг, отмечались признаки статистически незначимой

палочкоядерной нейтропении и моноцитоза. Через 1 месяц после отмены введения соединения данные признаки не обнаруживались. Таким образом, из представленных данных можно сделать заключение об отсутствии патологического влияния вещества РУ-1205 в дозах 5, 50 и 500 мг/кг на показатели периферической крови, так как приведенные выше изменения укладывались в рамки физиологической нормы крыс и восстанавливались до уровня контроля в период отмены введения вещества.

По результатам проведенных исследований биохимических показателей сыворотки крыс в опытных группах отмечалась тенденция снижения активности щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ у самцов в опытной группе, получавшей ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг (табл. 2), однако данные сдвиги не выходили за рамки физиологической нормы.

Таблица 2

Влияние ФС РУ-1205 на биохимические показатели сыворотки крови крыс при пероральном введении ($M \pm m$)

Биохимические параметры	Пол	Группа контроль	ФС РУ-1205, 5 мг/кг	ФС РУ-1205, 50 мг/кг	ФС РУ-1205, 500 мг/кг
Глюкоза, ммоль/л	самцы	5,06 ± 0,31	4,99 ± 0,09	5,28 ± 0,47	5,15 ± 0,20
	самки	5,53 ± 0,22	5,27 ± 0,09	5,35 ± 0,26	5,68 ± 0,20
Креатинин, ммоль/л	самцы	131,39 ± 2,21	128,98 ± 3,85	129,61 ± 3,49	121,45 ± 2,73*
	самки	136,41 ± 6,03	159,11 ± 23,61	158,80 ± 5,03*	126,79 ± 1,78
Щелочная фосфатаза, мккат/л	самцы	5,88 ± 0,33	4,34 ± 0,31*	6,20 ± 0,68	4,97 ± 1,12
	самки	2,86 ± 0,30	2,83 ± 0,08	3,91 ± 0,74	3,03 ± 0,20
АлАТ, мккат/л	самцы	0,42 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,43 ± 0,02	0,37 ± 0,04
	самки	0,45 ± 0,02	0,35 ± 0,02*	0,44 ± 0,04	0,33 ± 0,03*
АсАТ, мккат/л	самцы	1,25 ± 0,04	1,10 ± 0,03*	1,06 ± 0,02*	0,98 ± 0,01*
	самки	1,14 ± 0,03	1,02 ± 0,06	1,11 ± 0,06	0,90 ± 0,03*
Холестерин, ммоль/л	самцы	2,67 ± 0,33	2,05 ± 0,07	2,52 ± 0,17	2,05 ± 0,09
	самки	2,19 ± 0,12	2,64 ± 0,28	2,74 ± 0,32	3,44 ± 0,16*

*Изменения достоверны относительно интактного контроля при $p < 0,05$.

В исследованиях, проведенных после отмены введения крысам ФС РУ-1205, каких-либо различий в содержании основных биохимических параметров плазмы крови опытных и контрольных животных не обнаружено, что может свидетельствовать об отсутствии патологического воздействия вещества на основные виды обмена в дозах, существенно превышающих 5 мг/кг.

При макроскопической оценке внутренних органов (головной мозг, сердце, тимус, легкие, селезенка, почки, надпочечники, эпидидимис, тестикулы, яичники), слизистых (ЖКТ), непосредственно контактирующих с вводимой субстанцией РУ-1205 во всех опытных дозах в течение 3 месяцев, видимых изменений

не наблюдалось. У опытных групп животных, получавших ФС РУ-1205 в дозах 50 и 500 мг/кг, масса печени была увеличена по сравнению с контрольной группой, края органа сглажены.

При микроскопической оценке препаратов печени обнаружены явления мелкозернистой дистрофии гепатоцитов с лизисом ядер и клеточных мембран отдельных клеток. У 2 самок из опытной группы, получавших ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг, наблюдалась слабовыраженная инфильтрация портальных трактов без нарушения пограничной пластинки и холестаза. В исследованиях через 1 месяц после отмены введения соединения на срезах органа только у животных 3-й опытной группы прослеживались зернистая

дистрофия гепатоцитов и признаки пролиферации, а также у одной самки наблюдалось выраженное полнокровие сосудов и кариолизис.

В тканях головного мозга опытных групп животных, получавших ФС дозах, превосходивших минимально изученную в 10 и 100 раз, прослеживались дистрофические изменения отдельных клеток. Через 1 месяц после отмены соединения изменения сохранялись только в группе, получавшей ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг.

Дистрофические изменения наблюдались также на срезах сердца, почек и селезенки в опытной группе, получавшей ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг, но через 1 месяц после отмены соединения отечности ткани, полнокровия сосудов и дистрофических изменений не прослеживалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соединение РУ-1205 в виде фармакологической субстанции (ФС) в дозах 5, 50 и 500 мг/кг при введении в течение 3 месяцев не оказывало клинически значимых влияний на показатели интегрального состояния животных (динамика массы тела, потребление воды и пищи, общее состояние животных), а также на гематологические и биохимические параметры крови.

По результатам теста «открытое поле» можно заключить, что ФС РУ-1205 в дозах 50 и 500 мг/кг при 3-месячном пероральном введении крысам оказывает обратимое незначительное депримирующее влияние на все исследуемые формы поведенческой активности.

При оценке микропрепаратов сердца, почек и селезенки выявлены обратимые, а в головном мозге и печени – изменения с наличием восстановительных процессов под воздействием ФС РУ-1205 в дозе 500 мг/кг.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Beck T.C., Napstack M.A., Beck K.R., Dix T.A. Therapeutic Potential of Kappa Opioid Agonists // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019. Vol. 12 (2). P. 95. doi: 10.3390/ph12020095.
2. Yaster M., McNaull P.P., Davis P.J. The opioid epidemic in pediatrics: a 2020 update // *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020. Vol. 33 (3). P. 327–334. doi: 10.1097/ACO.0000000000000865.
3. El Rawas R., Amaral I.M., Hofer A. Is p38 MAPK Associated to Drugs of Abuse-Induced Abnormal Behaviors? // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21 (14). P. 4833. doi: 10.3390/ijms21144833.
4. Kappa Opioid Receptor-Induced Aversion Requires p38 MAPK Activation in VTA Dopamine Neurons / J.M. Ehrich, D.I. Messinger, C.R. Knakal [et al.] // *J Neurosci*. 2015. Vol. 35 (37). P. 12917–12931. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2444-15.2015.

5. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205 / A.A. Spasov, E.E. Zvartau, O.Iu. Grechko [et al.] // *Research Results in Pharmacology*. 2020. Vol. 6, no 3. P. 59–65. doi 10.3897/rpharmacology6.54558.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств / Е.В. Арзамасцев, И.В. Березовская, О.Л. Верстакова [и др.]; под редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

7. Средство, обладающее каппа-опиоидной агонистической активностью. Патент № 2413512 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4188 / А.А. Спасов, В.А. Анисимова, П.М. Васильев [и др.]. № 2009129336/15. Заявл. 29.07.2009; опубл. 10.03.2011.

8. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 400 с.

9. Влияние нейроглутама при длительном введении самцам и самкам крыс на поведение в «открытом поле» / Л.И. Бугаева, В.В. Багметова, Ю.В. Маркина [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019. № 2 (70). С. 130–133. doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-130-133.

10. Острая токсичность каппа-опиоидного агониста – соединения РУ-1205 при пероральном введении / Ю.В. Семенова, Н.В. Елисеева, Л.С. Мазанова [и др.] // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019. № 2. С. 44–47.

REFERENCES

1. Beck T.C., Napstack M.A., Beck K.R., Dix T.A. Therapeutic Potential of Kappa Opioid Agonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(2):95. doi: 10.3390/ph12020095.
2. Yaster M., McNaull P.P., Davis P.J. The opioid epidemic in pediatrics: a 2020 update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020; 33(3):327–334. doi: 10.1097/ACO.0000000000000865.
3. El Rawas R., Amaral I.M., Hofer A. Is p38 MAPK Associated to Drugs of Abuse-Induced Abnormal Behaviors? *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4833. doi: 10.3390/ijms21144833.
4. Ehrich J.M., Messinger D.I., Knakal C.R. et al. Kappa Opioid Receptor-Induced Aversion Requires p38 MAPK Activation in VTA Dopamine Neurons. *J Neurosci*. 2015;35(37):12917–12931. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2444-15.2015.
5. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu. et al. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. doi: 10.3897/rpharmacology6.54558.
6. Arzamastsev E.V., Berezovskaya I.V., Verstakova O.L. et al. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Methodical recommendations for the study of the general toxic effect of drugs. A.N. Mironov (ed.). Moscow; Grif i K Publ., 2012. 944 p. (In Russ.).
7. Spasov A.A., Anisimova V.A., Vasiliev P.M. et al. An agent with a kappa-opioid agonist activity. Patent No. 2413512 C1 Russian Federation, IPC A61K 31/4188. No. 2009129336/15: Appl. 07/29/2009; publ. 03/10/2011. (In Russ.).

8. Buresh Y.A., Bureshova O., Kh'yuston D.P. Methods and basic experiments for the study of the brain and behavior. Moscow; Higher school, 1991. 400 p. (In Russ.).

9. Bugaeva L.I., Bagmetova V.V., Markina Yu.V. et al. Influence of neuroglutam with long-term administration to male and female rats on behavior in the "open field". *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical*

University. 2019;2(70):130-133. DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-130-133. (In Russ.)

10. Semenova Yu.V. Eliseeva N.V., Mazanova L.S., Grechko O.Yu., Anisimova V.A., Spasov A.A. Acute toxicity of a kappa-opioid agonist – compound RU-1205 when administered orally. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Medical Scientific Journal*. 2019;2: 44–47. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Любовь Ивановна Бугаева – доктор биологических наук, заведующая лабораторией токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; li_bugaeva@mail.ru

Светлана Александровна Лебедева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза инновационных лекарственных средств отдела синтеза и фармтехнологий, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lebedeva.farm@mail.ru

Елена Александровна Кузубова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Татьяна Дмитриевна Денисова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tanyaddeniso@mail.ru

Юлия Викторовна Лифанова – соискатель кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; j_semenova_pharm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9663-5067>

Наталья Владимировна Елисеева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; nvkirillova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2243-5326>.

Олеся Юрьевна Гречко – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; olesiaгреchko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4184-4897>

Александр Алексеевич Спасов – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aspasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>.

Статья поступила в редакцию 30.09.2021; одобрена после рецензирования 10.11.2021; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Lyubov I. Bugaeva – Doctor of Biological Sciences, Head. by the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center of Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; li_bugaeva@mail.ru

Svetlana A. Lebedeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Synthesis of Innovative Medicines of the Department of Synthesis and Pharmaceutical Technologies, Scientific Center of Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lebedeva.farm@mail.ru

Elena A. Kuzubova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center of Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Tatiana D. Denisova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center of Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; tanyaddenisova@mail.ru

Yulia V. Lifanova – Candidate of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; j_semenova_pharm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9663-5067>

Natalia V. Eliseeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; nvkirillova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2243-5326>

Olesya Yu. Grechko – MD, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; olesiagrechko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4184-4897>

Alexander A. Spasov – Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aspasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

The article was submitted 30.09.2021; approved after reviewing 10.11.2021; accepted for publication 30.05.2022..