

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025133525-532>

EDN: BDLPZL

## Механизмы регуляции мю-опиоидных рецепторов

О.В. Латышко<sup>✉</sup>, А.А. Галкин

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку:* Латышко Ольга Владимировна, [olga.latyshko@bk.com](mailto:olga.latyshko@bk.com)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Опиоидные рецепторы являются ключевыми мишенями для купирования острой и хронической боли. К сожалению, терапевтическое воздействие на эти рецепторы сопряжено со значительными недостатками, включая зависимость, толерантность и появление побочных и нежелательных эффектов. Мю-рецептор является клеточным посредником, отвечающим за действие наиболее часто используемых опиоидов, и представляет собой типичный рецептор, сопряжённый с G-белком, в отношении которого были сформулированы новые концепции фармакологического поиска.

**Заключение.** Исследования последних десятилетий показали необходимость в разработке новых лекарственных средств, направленных на снижение недостатков опиоидных препаратов при сохранении их эффективности. Перспективны поиски многоцелевых обезболивающих средств, воздействующих на гетеродимеры, которые могут быть терапевтически полезными из-за сложной природы многих болевых синдромов, включающие взаимодействие между многочисленными сигнальными путями. Также исследуется сложное и парадоксальное взаимодействие между нейрокининовыми и опиоидными путями. Стало понятно, что боль в ноцицептивных нейронах связана с активацией рецептора нейрокина-1 субстанцией P, в то время как обезболивание в первую очередь опосредуется опиоидами через мю-опиоидный рецептор. В то же время передача сигналов рецептором нейрокина-1 также увеличивает ресенсибилизацию и рециркуляцию в мю-опиоидных рецепторах сенсорных нейронов. И, поскольку, опиоидные пептиды не являются единственными модуляторами болевых сигналов в нервной системе, перспективным подходом в поиске более эффективных анальгетиков с ограниченными нежелательными эффектами является комбинирование опиоидов с другими нейро-медиаторами, участвующими в восприятии боли, в частности, субстанцией P.

**Ключевые слова:** опиоидные рецепторы, гетеродимеры; субстанция P; NK<sub>1</sub>-рецептор; ноцицепция.

### Для цитирования:

Латышко О.В., Галкин А.А. Механизмы регуляции мю-опиоидных рецепторов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 3. С. 525–532. doi: 10.23888/HMJ2025133525-532 EDN: BDLPZL

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025133525-532>

EDN: BDLPZL

## Mechanisms of Mu-Opioid Receptors Regulation

Olga V. Latyshko<sup>✉</sup>, Aleksey A. Galkin

Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

*Corresponding author:* Olga V. Latyshko, [olga.latyshko@bk.com](mailto:olga.latyshko@bk.com)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Opioid receptors are key targets for the relief of acute and chronic pain. Unfortunately, the therapeutic effect on these receptors is associated with significant disadvantages, including dependence, tolerance, and the occurrence of side and undesirable effects. The Mu-opioid receptor is a cellular mediator responsible for the action of the most commonly used opioids, and is a typical G-protein coupled receptor for which new concepts of pharmacological research have been formulated.

**CONCLUSION:** Research in recent decades has shown a need to develop new pharmaceutical agents aimed at reducing the disadvantages of opioid substances while maintaining their effectiveness. The search for multi-purpose painkillers that act on heterodimers is promising, which may be therapeutically useful due to the complex nature of many pain syndromes involving interactions between multiple signaling pathways. The complex and paradoxical interaction between neurokinin and opioid pathways is also being investigated. It became clear that pain in nociceptive neurons is associated with the activation of the neurokinin-1 receptor by substance P, while pain relief is primarily mediated by opioids through the mu-opioid receptors. At the same time, neurokinin-1 receptor signaling also increases resensitization and recirculation in mu-opioid receptors of sensory neurons. And, since opioid peptides are not the only modulators of pain signals in the nervous system, a promising approach in the search for more effective analgesics with limited undesirable effects is to combine opioids with other neurotransmitters involved in pain perception, in particular, substance P.

**Keywords:** opioid receptors; heterodimers; substance P; NK<sub>1</sub>-receptor; nociception.

### To cite this article:

Latyshko OV, Galkin AA. Mechanisms of Mu-Opioid Receptors Regulation. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(3):525–532. doi: 10.23888/HMJ2025133525-532 EDN: BDLPZL

## Введение

Классическая опиоидная система представлена тремя белками — предшественниками опиоидных пептидов и тремя основными рецепторами:  $\mu$ - (MOR),  $\delta$ - (DOR) и  $\kappa$ -рецептором (KOR) [1]. Эти рецепторы активируются эндогенными пептидами, такими как эндоморфины, энкефалины и динорфины, а также некоторыми алкалоидами и синтетическими лигандами, представляющими собой малые молекулы [2, 3]. Все опиоидные рецепторы сопряжены с G-протеином, в частности, с семейством  $G\alpha_{i/o}$  ( $G_{i1}$ ,  $G_{i2}$ ,  $G_{i3}$ ,  $G_{oA}$ ,  $G_{oB}$ ,  $G_z$  и гаструцин ( $G_g$ )) [4]. Действие агониста активирует сигнальный путь G-белка, а влияние антагониста переключает сигнальный путь G-белка на сигнальный путь  $\beta$ -аррестина. На клеточном уровне эффект связан со стимуляцией  $K^+$ -каналов и ингибированием потенциалзависимых  $Ca^{2+}$ -каналов, посредством снижения внутриклеточного уровня цАМФ путём ингибирования аденилатциклазы. Эти механизмы, соответственно, гиперполяризуют нейрон и уменьшают экзоцитоз нейромедиаторов [5–7].

Распространение опиоидных рецепторов в различных органах и тканях, их функциональная значимость активно изучаются. Показано, что эффекты опиоидных пептидов зависят не только от типа опиоидных рецепторов, с которыми они взаимодействуют, но и от локализации рецептора [8]. Действие опиоидов на периферии в основном обусловлено DOR- и MOR-рецепторами. Угнетение дыхания и кишечной моторики являются типичным следствием активации  $\mu$ -опиоидных рецепторов (преимущественно, MOR 2-подтипа), в то время как миоз регистрируется как при активации MOR, так и в присутствии KOR-агонистов. Кроме миоза, стимуляция KOR сопровождается седацией и снижением высвобождения антидиуретического гормона. Также был идентифицирован другой рецептор — ноцицептивный, или ORL-1, который также относится к опиоидам, хотя и характеризуется меньшим сродством к опиоидным лигандам. Сегодня обсуждается существование эпсилон-опиоидного рецептора. Разнообразие опиоидных рецепторов обу-

славливает сложность и разнообразие возникающих в результате эффектов. Однако широко известные морфиноподобные эффекты опиоидов обусловлены преимущественно стимуляцией MOR [9, 10].

Ощущение боли или ноцицепция, характеризуется неприятным ощущением и реализуется специфической системой болевой чувствительности и высшими отделами головного мозга, регулирующими психоэмоциональную сферу. Термин «ноцицепция» предложен Чарльзом Скоттом Шеррингтоном в 1906 году для того, чтобы дифференцировать процессы, характерные для физиологической активности нервной системы при повреждении тканей организма и психологической реакции на физическую боль. Его исследования показали, что болевые ощущения возникают при воздействии на специфический рецептор боли — ноцицептор, который генерирует импульс только при достижении пороговых значений раздражения, а в остальных случаях остается неактивным [11, 12].

В современной литературе термин «ноцицептор» обозначает окончания афферентных волокон сенсорных нейронов, которые включают окончания афферентных волокон группы A- $\delta$  (механоноцицепторы, термоноцицепторы, хемонцицепторы) и группы C, реагирующие на химические агенты, механические и термические стимулы. Также эти волокна медленно реагируют на изменения в гомеостазе: на местный метаболизм (изменение pH, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия, гипоосмолярность и лактат), на повреждение клеток (АТФ и глутамат), на активацию адипоцитов (серотонин, брадикинин и эйкозаноиды), а также активность систем иммунной и гормональной регуляции (цитокины и соматостатин) [13]. Болевые ощущения возникают при неадекватно сильном воздействии на них раздражителей различного характера. Скорость распространения импульсов в афферентных волокнах также отличается, что ведет к различиям в восприятии ощущений: возбуждение окончаний A- $\delta$  волокон (скорость проведения 18 м/с) может быть охарактеризовано как первоначально острое, но кратковременное болевое

ощущение, а затем спустя некоторое время возбуждение С волокон (скорость проведения 0,4–1,3 м/с), как тупая, ноющая боль. Начиная с определенной силы раздражения, из клеток эпидермиса и нервных окончаний высвобождаются медиаторы и другие биологически активные вещества, такие как субстанция P(SP), глутамат, гистамин и брадикинин, способствуя преобразованию болевого сигнала в электрический импульс. Это происходит за счет активации натриевых и кальциевых каналов в нервных окончаниях.

При достижении болевым раздражителем определенного порога из клеток тканей и нервных окончаний высвобождаются медиаторы, которые активируют натриевые и кальциевые каналы, преобразуя химический сигнал в электрический импульс. Опиоидные рецепторы (MOR и DOR) локализованы на окончаниях периферических нервных волокон (Аδ и С-типов), телах нейронов в дорсальных ганглиях и в задних рогах спинного мозга, где происходит первичная обработка болевой информации. Более половины немиелинизированных окончаний экспрессируют MOR и DOR [14, 15].

Синтез MOR происходит в периферических нейронах, откуда рецепторы транспортируются с иРНК как в центральные аксоны (в пресинаптические мембраны спинного мозга), так и к периферическим окончаниям в коже, где они связаны с Gi/o-сигнальным путем. Подтипы MOR1 и MOR1A обнаружены на нервных окончаниях, коэкспрессирующих, схожий с кальцитонином белок (CGRP) и SP. Таким образом, функционально активные MOR, синтезируемые в первичных афферентных нейронах, модулируют проведение ноцицептивных сигналов на всех уровнях — от периферии до спинного мозга [11, 14].

Поскольку опиоидные пептиды не являются единственными модуляторами болевых сигналов в нервной системе, новым подходом в поиске более эффективных анальгетиков с ограниченными побочными эффектами является комбинирование опиоидов с другими нейромедиаторами, участвующими в восприятии боли, например, SP [16, 17]. Это привело к по-

ниманию, что боль в ноцицептивных нейронах связана с активацией рецептора нейрокина-1 (NK<sub>1</sub>) SP, в то время как обезболивание в первую очередь опосредуется опиоидами через MOR.

### **Взаимосвязь субстанции P и мю-рецепторов**

SP относится к семейству тахикининовых нейропептидов, которые широко распространены не только периферической, но и в центральной системе. Тахикинины синтезируются посредством альтернативной обработки двух генов *TAC*: гена *препротахикинина I*, который кодирует как SP, так и нейрокинин А, и гена *препротахикинина II*, который кодирует нейрокинин В. Этот синтез происходит в нейронах малого и среднего размера. После синтеза нейропептиды накапливаются в плотных пузырьках ядра и доставляются к центральным и периферическим нервным окончаниям посредством быстрого аксонального транспорта. Такие сигналы, как воспаление или травма, запускают высвобождение этих пептидов в синаптическую щель, где они связываются со своими соответствующими рецепторами и распространяют эффекты тахикинина [18–20].

SP осуществляет регуляцию физиологических функций в качестве нейромодулятора не только в области воспалительных и иммунологических реакций. К эффектам данной субстанции также можно отнести расширение сосудов, сокращение гладких мышц стенок дыхательных путей и увеличение нервного возбуждающего потенциала [21, 22].

Исследования последних лет показали роль SP в регуляции дыхания. Например, *TAC1*-содержащие нейроны, являющиеся возбуждающими глутаматергическими, обнаружены в продолговатом мозге (в частности, в комплексе Пребетцингера и латеральном парабрахиальном ядре). При стимуляции данных нейронов наблюдалось купирование опиоид-опосредованного угнетения дыхания, а также увеличения его частоты. Кроме того, было обнаружено, что *TAC1*-положительные нейроны также экспрессируют MOR (более 80% нейронов в ядре одиночного пути, ком-

плексе Пребетцингера и латеральном парабрахиальном ядре прологотатого мозга). При этом у мышей, у которых отсутствует ген *TAC1*, наблюдаются менее выраженные побочные эффекты со стороны дыхательной системы при введении морфина. Таким образом, *TAC1*-положительные нейроны могут опосредовать не только анальгетические, но и нежелательные эффекты опиоидных препаратов [23–25].

Однако наиболее значимой функцией SP принято считать нейромедиацию в первичных сенсорных афферентных волокнах или передачу сигналов боли, посредством активации рецептора нейрокина-1. Более того, мыши без гена, кодирующего пептид-предшественник SP, демонстрируют сниженную реакцию на интенсивные болевые стимулы [26].

#### **Колокализация $\mu$ - и нейрокинин<sub>1</sub>-рецепторов**

Считалось, что лиганды MOR блокируют или снижают передачу болевого сигнала и, что эта антиноцицепция вызвана, по крайней мере, частично, уменьшением высвобождения SP. Эти данные, привели к предположениям, что лиганды MOR действуют на рецепторы, которые локализованы в основном пресинаптически на SP-содержащих концах аксонов. Другие данные свидетельствуют о том, что агонисты MOR вызывают антиноцицепцию путем снижения активности нейронов, которые получают афферентный сигнал от SP-содержащих аксонных окончаний [27]. Однако, по данным Aicher S.A. et al. (2000), многие MOR-иммунореактивные дендриты также содержат NK<sub>1</sub>-рецепторы (32%), тогда как меньшая доля NK<sub>1</sub>-иммунореактивных дендритов содержит MOR (17%). Несколько дендритов NK<sub>1</sub> (2%) контактировали с MOR-иммунореактивными афферентами. Полученные данные подтвердили, что  $\mu$ -опиоидные рецепторы находятся в тех же нейронах, что и рецепторы NK<sub>1</sub>. Из чего следует, что лиганды MOR напрямую модулируют SP-индуцированные ноцицептивные реакции преимущественно в постсинаптических участках, а не путем ингибирования высвобождения

субстанции P из первичных афферентов [28]. Стало ясно, что MOR и NK<sub>1</sub> сосуществуют и функционально взаимодействуют на нервных окончаниях, однако молекулярная основа этого взаимодействия долгое время была не установлена.

#### **Гетеродимеры опиоидных рецепторов**

Глубокое изучение свойств опиоидных рецепторов привело к открытию их способности образовывать гетеродимеры. Такие комплексы представляют собой еще один важный уровень функциональной сложности опиоидных рецепторов и предоставляют дополнительные возможности для модуляции функции опиоидных рецепторов. Гетеродимеры опиоидных рецепторов могут образовываться между опиоидными рецепторами или между опиоидными и другими типами рецепторов. Основным условием для образования гетеродимерных рецепторов, сопряженных с G-белком *in vivo*, является их совместная экспрессия в одной и той же клетке. Например, были обнаружены гетеродимеры опиоидных рецепторов, существующих *in vitro* и *in vivo*: гомодимеры MOR-MOR, гетеродимеры MOR-DOR, MOR-KOR, DOR-KOR, гетеродимер MOR-рецептора холецистокинина B (CCKBR), гетеродимер MOR-каннабиноида 1 (CB<sub>1</sub>), гетеродимер MOR-рецептора хемокина 5 (CCR5), гетеродимер MOR- $\alpha$  и  $\beta$  адренергических рецепторов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -AR), гетеродимер рецептора ангиотензина II типа I (AT1R) и (MOR<sub>1</sub>) и другие [29–31].

Исследования показывают, что активация  $\mu$ - $\delta$ -гетеродимера (MDOR) приводит к более сильному и продолжительному антиноцицептивному эффекту при ограниченных побочных эффектах, характерных для опиоидов [32, 33].

Направленное изучение гетеродимеров опиоидных рецепторов и создание бивалентных лигандов обусловлено возможностью одновременного воздействия на несколько рецепторов или систем, что может помочь усилить терапевтический эффект и свести к минимуму нежелательные лекарственные реакции.

### ***Взаимодействие между нейрокининовыми и опиоидными путями***

Образование различных типов гетеродимеров опиоидных рецепторов способствовало исследованию способности MOR<sub>1</sub> образовывать гетеродимеры с NK<sub>1</sub>-рецептором. Было показано, что гетеродимеризация NK<sub>1</sub>-MOR<sub>1</sub> существенно не изменила лиганд-связывающие и сигнальные свойства этих рецепторов, но оказала влияние на их уровень интернализации и ресенсibilизации. Воздействие на гетеродимер NK<sub>1</sub>-MOR<sub>1</sub> селективного к MOR<sub>1</sub> лиганда [d-Ala<sup>2</sup>,Me-Phe<sup>4</sup>,Gly<sup>5</sup>-ol]энкефалина (DAMGO) способствовало перекрестному фосфорилированию и коинтернализации рецептора NK<sub>1</sub>. И наоборот, воздействие на гетеродимер NK<sub>1</sub>-MOR<sub>1</sub> SP, селективной к NK<sub>1</sub>-рецептору способствовало перекрестному фосфорилированию и коинтернализации рецептора MOR<sub>1</sub>. Было отмечено, что ресенсibilизация функций MOR<sub>1</sub>-зависимых рецепторов была значительно замедлена в коэкспрессирующих клетках по сравнению с клетками, экспрессирующими только MOR<sub>1</sub>. Таким образом, результаты исследования указывают на то, что MOR<sub>1</sub> благодаря своему взаимодействию с NK<sub>1</sub> изолируется эндоцитозным путем с замедленной рециркуляцией и кинетикой ресенсibilизации [34–36]. Дальнейшие исследования показали, что после воздействия SP на NK<sub>1</sub>, на внутриклеточном уровне происходит связывание NK<sub>1</sub> с белком Gq/11, который активирует протеинкиназу C (PKC). PKC участвует в фосфорилировании серина<sup>363</sup> и треонина<sup>370</sup> на C-концевом фрагменте MOR. Таким образом, активация SP NK<sub>1</sub>-рецепторов увеличивает постэндоцитарную рециркуляцию MOR в сенсорных нейронах посредством кроссрегуляторного механизма, основанного на прямой модификации MOR. Повышенная рециркуляция MOR, обусловленная воздействием SP на рецептор NK<sub>1</sub>, может снижать острую толерантность к опиоидам, что позволяет предположить возможность регуляции физиологии опиоидов путем влияния на скорость рециркуляции [37, 38].

Передача сигналов NK<sub>1</sub>-рецептором также увеличивает ресенсibilизацию

MOR-опосредованной антиноцицепции. Периферическое введение SP усиливало MOR-опосредованную анальгезию у мышей. Это согласуется с данными о том, что периферические эндогенные опиаты высвобождаются после повреждения тканей и болевых раздражителей, что, в свою очередь, ведет к увеличению количества опиоидных рецепторов на нервных окончаниях в результате повышенной рециркуляции [39]. Таким образом, PKC фосфорилирование MOR может регулировать как скорость восстановления чувствительности, так и пространственную кодировку опиоидной передачи сигналов, которая в последнее время стала перспективной областью исследований.

### **Заключение**

Исследования последних десятилетий показали необходимость в разработке новых лекарственных средств, направленных на снижение недостатков опиоидных препаратов при сохранении их эффективности. Перспективны поиски многоцелевых обезболивающих средств, воздействующих на гетеродимеры, которые могут быть терапевтически полезными из-за сложной природы многих болевых синдромов, включающие взаимодействие между многочисленными сигнальными путями. Также исследуется сложное и парадоксальное взаимодействие между нейрокининовыми и опиоидными путями. Стало понятно, что боль в ноцицептивных нейронах связана с активацией NK<sub>1</sub>-рецептора субстанцией P, в то время как обезболивание в первую очередь опосредуется опиоидами через мю-опиоидный рецептор. В то же время передача сигналов NK<sub>1</sub>-рецептором также увеличивает ресенсibilизацию и рециркуляцию в мю-опиоидных рецепторах сенсорных нейронов. И, поскольку, опиоидные пептиды не являются единственными модуляторами болевых сигналов в нервной системе, перспективным подходом в поиске более эффективных анальгетиков с ограниченными нежелательными эффектами является комбинирование опиоидов с другими нейромедиаторами, участвующими в восприятии боли, в частности, субстанцией P.

## Список источников | References

1. Karkischenko VN, Pomytkin IA, Skvortsova VI. The Opioidergic System of Immune Cells: A New Pharmacological Target in the Therapy of “Cytokine Storm”. *Journal Biomed.* 2020;16(4):14–23. doi: 10.33647/2074-5982-16-4-14-23
2. Dmitrievskaya MI, Sereda EV. Opioid receptors: opportunities and prospects. *Astrakhan Medical Journal.* 2020;15(3):16–23. doi: 10.17021/2020.15.3.16.23
3. Sergalieva MU, Tsibizova AA, Krintsova TA, Samotruieva MA. Opioid peptides: physiological role, molecular mechanisms and pharmacological activity. *Russian Journal of Pain.* 2023;21(3):43–49. doi: 10.17116/pain20232103143
4. Han J, Zhang J, Nazarova AL, et al. Ligand and G-protein selectivity in the  $\kappa$ -opioid receptor. *Nature.* 2023;617(7960):417–425. doi: 10.1038/s41586-023-06030-7
5. Mafi A, Kim SK, Goddard WA 3rd. The G protein-first activation mechanism of opioid receptors by  $G_i$  protein and agonists. *QRB Discov.* 2021;2:e9. doi: 10.1017/qrd.2021.7
6. Lima MRP, Bezerra RFS, Serafim DDB, et al. Dynamics of the Apo  $\mu$ -Opioid Receptor in Complex with  $G_i$  Protein. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13430. doi: 10.3390/ijms241713430
7. Pintér E, Helyes Z, Szóke É, et al. The triple function of the capsaicin-sensitive sensory neurons: In memoriam János Szolcsányi. *Temperature (Austin).* 2022; 10(1):13–34. doi: 10.1080/23328940.2022.2147388
8. Nelson CA, Brundage JN, Williams BM, et al. Voluntary Exercise Ameliorates Chronic Ethanol Withdrawal-Induced Adaptations of Opioid Receptor Expression in the Nucleus Accumbens, Dopamine Release, and Ethanol Consumption. *Biomedicines.* 2024;12(7):1593. doi: 10.1080/23328940.2022.2147388
9. Herman TF, Cascella M, Muzio MR. Mu Receptors. 2024. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855381/>. Accessed: 10.02.2025.
10. Bulgakov SA. *Dalargin v gastroenterologii.* Moscow: Megard Grupp; 2008. (In Russ.)
11. Brandt T, Dieterich M, Huppert D. Human senses and sensors from Aristotle to the present. *Front Neurol.* 2024;15:1404720. doi: 10.3389/fneur.2024.1404720
12. Gyulházi J. Brain under surgical anesthesia: focus on nociception and attention network. *Neuroscience.* 2025;567:273–280. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.12.015
13. Fatt MP, Zhang MD, Kupari J, et al. Morphine-responsive neurons that regulate mechanical antinociception. *Science.* 2024;385(6712):ead06593. doi: 10.1126/science.ado6593
14. Chung M-K, Cho YS, Bae YC, et al. Peripheral G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are involved in  $\delta$ -opioid receptor-mediated anti-hyperalgesia in rat masseter muscle. *Eur J Pain.* 2014;18(1):29–38. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00343.x
15. Harding EK, Fung SW, Bonin RP. Insights Into Spinal Dorsal Horn Circuit Function and Dysfunction Using Optical Approaches. *Front Neural Circuits.* 2020;14:31. doi: 10.3389/fncir.2020.00031
16. Gach-Janczak K, Biernat M, Kuczer M, et al. Analgesic Peptides: From Natural Diversity to Rational Design. *Molecules.* 2024;29(7):1544. doi: 10.3390/molecules29071544
17. Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity. *Cell Tissue Res.* 2019;375:227–241. doi: 10.1007/s00441-018-2922-y
18. Byard RW, Vink R. Does citing early SIDS research skew contemporary conclusions? *Forensic Sci Med Pathol.* 2021;21:981–983. doi: 10.1007/s12024-024-00848-x
19. Zhu Z, Chambers S, Bhatia M. Suppressing the Substance P-NK1R Signalling Protects Mice against Sepsis-Associated Acute Inflammatory Injury and Ferroptosis in the Liver and Lungs. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(3):300. doi: 10.3390/antiox13030300
20. Mehboob R, Oehme P, Anwar T, von Kries JP. Substance P — a regulatory peptide with defense and repair functions. Results and perspectives for the fight against COVID-19. *Front Neurol.* 2024; 15:1370454. doi: 10.3389/fneur.2024.1370454
21. Barde S, Aguila J, Zhong W, et al. Substance P, NPY, CCK and their receptors in five brain regions in major depressive disorder with transcriptomic analysis of locus coeruleus neurons. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;78:54–63. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.09.004
22. Pellesi L, Edvinsson L. Revisiting substance P in migraine: a methodological approach inspired by anti-CGRP and anti-PACAP success. *J Headache Pain.* 2025;26(1):22. doi: 10.1186/s10194-025-01959-8
23. Arthurs JW, Bowen AJ, Palmiter RD, et al. Parabrachial tachykinin1-expressing neurons involved in state-dependent breathing control. *Nat Commun.* 2023;14(1):963. doi: 10.1038/s41467-023-36603-z
24. Johnson SM, Watters JJ, Baker TL. Endomorphin-2 (Endo2) and substance P (SubP) co-application attenuates SubP-induced excitation and alters frequency plasticity in neonatal rat *in vitro* preparations. *Respir Physiol Neurobiol.* 2025;331:104351. doi: 10.1016/j.resp.2024.104351
25. Furdui A, da Silveira Scarpellini C, Montandon G. Mu-opioid receptors in tachykinin-1-positive cells mediate the respiratory and antinociceptive effects of the opioid fentanyl. *Br J Pharmacol.* 2025; 182(4):1059–1074. doi: 10.1111/bph.17369
26. Hsieh YL, Yang CC, Yang NP. Ultra-Low Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain Modulation in a Rat Model with Myogenous Temporomandibular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9906. doi: 10.3390/ijms22189906
27. Jelen LA, Stone JM, Young AH, Mehta MA. The opioid system in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;140:104800. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104800

28. Zhang L, Zhang JT, Hang L, Liu T. Mu Opioid Receptor Heterodimers Emerge as Novel Therapeutic Targets: Recent Progress and Future Perspective. *Front Pharmacol.* 2020;11:1078. doi: 10.3389/fphar.2020.01078
29. Somogyi A A, Musolino ST, Barratt DT. New pharmacological perspectives and therapeutic options for opioids: Differences matter. *Anaesthesia and Intensive Care.* 2022;50(1–2):127–140. doi: 10.1177/0310057X211063891
30. Huang B, Wang H, Zheng Y, et al. Structure-Based Design and Development of Chemical Probes Targeting Putative MOR-CCR5 Heterodimers to Inhibit Opioid Exacerbated HIV-1 Infectivity. *J Med Chem.* 2021;64(11):7702–7723. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00408
31. Zhao Y, Zhang Z, Gou D, et al. Intrathecal administration of MCRT produced potent antinociception in chronic inflammatory pain models via  $\mu$ - $\delta$  heterodimer with limited side effects. *Biomed Pharmacother.* 2024;179:117389. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117389
32. Watanabe A, Yamada S, Yoshida H, et al. Structure-Activity Relationship Study of CYM51010, an agonist for the  $\mu$ - $\delta$  Opioid Receptor Heterodimer. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2024;72(7):711–730. doi: 10.1248/cpb.c24-00188
33. Keresztes A, Olson K, Nguyen P, et al. Antagonism of the mu-delta opioid receptor heterodimer enhances opioid antinociception by activating Src and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signaling. *Pain.* 2022;163(1):146–158. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002320
34. Lipiński PFJ, Matalińska J. Fentanyl Structure as a Scaffold for Opioid/Non-Opioid Multitarget Analgesics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2766. doi: 10.3390/ijms23052766
35. Pfeiffer M, Kirscht S, Stumm R, et al. Heterodimerization of substance P and mu-opioid receptors regulates receptor trafficking and resensitization. *J Biol Chem.* 2003;278(51):51630–7. doi: 10.1074/jbc.M307095200
36. Bowman SL, Soohoo AL, Shiwarski DJ, et al. Cell-autonomous regulation of Mu-opioid receptor recycling by substance P. *Cell Rep.* 2015;10(11):1925–1936. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.045
37. Cuitavi J, Torres-Pérez JV, Lorente JD, et al. Crosstalk between Mu-Opioid receptors and neuroinflammation: Consequences for drug addiction and pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;145:105011. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.105011
38. Miyoshi K, Shimizu S, Shiraki A, Egi M. Ubiquitination of the  $\mu$ -opioid receptor regulates receptor internalization without affecting  $G_{i/o}$ -mediated intracellular signaling or receptor phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;643:96–104. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.12.077
39. Ma X, Chen R, Huang M, et al. DAMGO-induced  $\mu$  opioid receptor internalization and recycling restore morphine sensitivity in tolerant rat. *Eur J Pharmacol.* 2020;878:173118. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173118

## Дополнительная информация

**Этическая экспертиза.** Не применимо.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами, интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использованы.

**Рецензирование.** В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

### Об авторах:

✉ **Латышко Ольга Владимировна**, аспирант кафедры фармакологии;  
eLibrary SPIN: 3589-2886;  
ORCID: 0009-0003-5656-1069;  
e-mail: olga.latyshko@bk.ru

**Галкин Алексей Анатольевич**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии;  
eLibrary SPIN: 4328-4911;  
ORCID: 0009-0004-1481-3931;  
e-mail: galalan@kirovma.ru

### Вклад авторов:

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

**Ethics approval.** Not applicable.

**Funding sources.** No funding.

**Disclosure of interests.** The author has no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality.** The author did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating work.

**Generative AI.** Generative AI technologies were not used for this article creation.

**Peer-review.** Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

### Authors Info:

✉ **Olga V. Latyshko** — Postgraduate Student of the Department of Pharmacology;  
eLibrary SPIN: 3589-2886;  
ORCID: 0009-0003-5656-1069;  
e-mail: olga.latyshko@bk.ru

**Aleksey A. Galkin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor of the Department of Pharmacology;  
eLibrary SPIN: 4328-4911;  
ORCID: 0009-0004-1481-3931;  
e-mail: galalan@kirovma.ru

### Author contributions:

All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.