



А.Р. Доротенко¹ 
И.М. Суханов¹ 
Г.В. Искарёвский² 
А.С. Улитина^{1,3} 
А.А. Савченко¹ 
М.А. Тур¹ 

Фосфодиэстераза 10А как терапевтическая мишень в нейробиофармакологии: обзор

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», Олимпийский просп., д. 1, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», 354340, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

✉ Доротенко Артем Романович; a.r.dorotenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — ферменты, регулирующие внутриклеточный сигналинг путем гидролиза циклических нуклеотидов. Коммерческий успех селективных ингибиторов ФДЭ5 при эректильной дисфункции и ФДЭ4 при респираторных и кожных заболеваниях привлек пристальное внимание фармацевтических компаний и к другим ФДЭ. Отдельного внимания заслуживает ФДЭ10А — перспективная мишень в психофармакологии, для которой характерна экспрессия в среднеразмерных шипиковых нейронах (MSNs) полосатого тела.

ЦЕЛЬ. Анализ существующих доклинических и клинических данных о применении ингибиторов ФДЭ10А и оценка возможных трудностей, возникающих при разработке лекарственных препаратов данного класса в нейробиофармакологии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты доклинических исследований ингибиторов ФДЭ10А, повышающих уровень аденозин-3',5'-циклофосфата (цАМФ) и гуанозин-3',5'-циклофосфата (цГМФ) в MSNs, продемонстрировали, что фармакологические агенты данной группы обладают антипсихотическим и противопаркинсоническим, а также прокогнитивным действием. Несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний, клинические исследования ингибиторов ФДЭ10А не достигли успеха. В обзоре проанализированы возможные причины этих неудач, включая недостаточное понимание функции стриатальных ФДЭ в норме и патологии, потенциальное развитие толерантности к некоторым из эффектов, сложное взаимодействие внутриклеточных сигнальных путей цАМФ и цГМФ, а также особенности функционирования кортико-стриато-таламо-кортикальных путей.

ВЫВОДЫ. Для полного раскрытия терапевтического потенциала ингибиторов ФДЭ10А необходимы дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение механизма действия ФДЭ, активности MSNs и кортико-стриато-таламо-кортикальных путей. Новые данные на всех этих трех уровнях изучения (субклеточный, клеточный и системный) позволят создать условия для дальнейшей разработки ингибиторов ФДЭ10А.

Ключевые слова: фосфодиэстераза; ФДЭ; ингибиторы ФДЭ10А; нейробиофармакология; разработка лекарственных средств; кортико-стриато-таламо-кортикальные пути

Для цитирования: Доротенко А.Р., Суханов И.М., Искаревский Г.В., Улитина А.С., Савченко А.А., Тур М.А. Фосфодиэстераза 10А как терапевтическая мишень в нейробиофармакологии: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):148–167. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723>

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (Проект № 23-25-00158).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Artem R. Dorotenko¹ ✉ 
Ilya M. Sukhanov¹ 
Grigorii V. Iskarevskii² 
Anna S. Ulitina^{1,3} 
Artem A. Savchenko¹ 
Margarita A. Tur¹ 

Phosphodiesterase 10A as a Therapeutic Target in Neuropsychopharmacology: A Review

¹ Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., St Petersburg 197022, Russian Federation

² Sirius University of Science and Technology,
1 Olimpiyskiy Ave, Sirius Federal Territory 354340, Russian Federation

³ V.A. Almazov National Medical Research Center,
2 Akkuratov St., St Petersburg 197341, Russian Federation

✉ Artem R. Dorotenko; a.r.dorotenko@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Phosphodiesterases (PDEs) are enzymes that regulate intracellular signalling by catalysing the hydrolysis of cyclic nucleotides. The commercial success of selective PDE5 inhibitors for erectile dysfunction and PDE4 inhibitors for respiratory and skin diseases has drawn the close attention of pharmaceutical companies to other PDEs as well. PDE10A, which is expressed in medium spiny neurons (MSNs) of the striatum, deserves special attention as a promising target in psychopharmacology.

AIM. This study aimed to analyse existing preclinical and clinical data on the use of PDE10A inhibitors and to assess possible barriers to the development of medicinal products of this class in neuropsychopharmacology.

DISCUSSION. Preclinical studies have shown that PDE10A inhibitors, which increase the levels of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in MSNs, have antipsychotic and antiparkinsonian properties. Some researchers also believe that PDE10A inhibitors improve cognitive functions. Despite the promising results of preclinical studies, clinical trials of PDE10A inhibitors have not been successful. This review analyses the possible reasons for these failures, including a poor understanding of the function of striatal PDEs in both normal and pathological conditions, the possible development of tolerance to some effects of PDEs, the complex interactions of intracellular cAMP and cGMP signalling pathways, and the intricate workings of the cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuits.

CONCLUSIONS. Further research is needed to fully assess the therapeutic potential of PDE10A inhibitors, with a more detailed investigation of the mechanism of action of PDEs, the activity of MSNs, and the CSTC circuits. New data at these three levels of study (subcellular, cellular, and systemic) will create conditions for further development of PDE10A inhibitors.

Keywords: phosphodiesterase; PDE; PDE10A inhibitors; neuropsychopharmacology; pharmaceutical development; cortico-striato-thalamo-cortical circuits

For citation: Dorotenko A.R., Sukhanov I.M., Iskarevskii G.V., Ulitina A.S., Savchenko A.A., Tur M.A. Phosphodiesterase 10A as a therapeutic target in neuropsychopharmacology: A review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):148–167. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723>

Funding. The study reported was carried out as part of research project No. 23-25-00158 funded by the Russian Science Foundation.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Выполнение клетками ряда биологических функций связано с необходимостью передавать полученную извне информацию внутрь клетки, то есть осуществлять внутриклеточный сигналинг. Существует несколько систем внутриклеточного сигналинга; одними из самых подробно изученных и описанных являются системы, связанные с изменением уровня аденозин-3',5'-циклофосфата (цАМФ) и гуанозин-3',5'-циклофосфата (цГМФ) [1].

Согласно классическим представлениям при активации рецептора, сопряженного с G-белком, происходит изменение конформации данного протеина, что приводит к последующим изменениям концентрации вторичного посредника. В случае цАМФ/цГМФ-опосредованных сигнальных систем может наблюдаться как увеличение, так и уменьшение концентраций циклических нуклеотидов за счет, соответственно, стимуляции или снижения активности специфических ферментов — циклаз (аденилатциклазы и гуанилатциклазы) [2]. При увеличении продукции цАМФ и цГМФ инициируется нисходящий сигнальный каскад, включающий в себя протеинкиназы A и G соответственно, ионные каналы и многие другие внутриклеточные посредники. Эти сигнальные системы участвуют в регуляции ряда важнейших физиологических процессов, в том числе пролиферации и дифференцировки клеток, экспрессии генов, метаболических реакций (липолиза, липогенеза, стероидогенеза, синтеза гликогена, секреции инсулина и пр.), сокращения гладкомышечных клеток различных тканей, зрительной фототрансдукции, реакции ольфакторного эпителия и многих других [1, 3].

Важную роль во внутриклеточном сигналинге играют механизмы остановки трансдукции сигнала. В случае каскадов, связанных с повышением концентрации циклических нуклеотидов, остановка сигналинга связана с работой внутриклеточных ферментов из надсемейства фосфодиэстераз (ФДЭ) [1]. Функция данных ферментов заключается в катализе реакции гидролиза 3'-фосфодиэфирной связи циклических нуклеотидов, что приводит к снижению активности соответствующих сигнальных путей и, как следствие, снижению интенсивности связанных с ними физиологических эффектов. Все ФДЭ на основе строения их молекул подразделяют на I, II и III классы. В организме млекопитающих встречаются только ФДЭ I класса, характеризующиеся наличием гомеодомена на карбоксильном конце. Гистидин-аспартатные аминокислотные последовательности данного

домена обеспечивают высокую аффинность к цАМФ и (или) цГМФ. Все ФДЭ I класса подразделяют на 11 семейств в соответствии с гомологией нуклеотидных последовательностей их генов, схожестью структуры, специфичностью к субстрату и особенностями экспрессии в различных тканях и органах [4].

Клинический и коммерческий успех имеющихся селективных ингибиторов ФДЭ стимулировал изучение терапевтического потенциала селективных ингибиторов других ФДЭ, среди которых особенно важное значение для психофармакологии имеет ФДЭ10А. В рамках данного обзора подробно описан механизм действия ингибиторов ФДЭ10А, определяющий возможность клинического использования данных соединений в качестве антипсихотических и противопаркинсонических средств, а также для лечения других нейродегенеративных расстройств.

Цель работы — анализ существующих доклинических и клинических данных применения ингибиторов ФДЭ10А и оценка возможных трудностей, возникающих при разработке лекарственных препаратов данного класса в нейропсихофармакологии.

Поиск источников литературы проводился в сети Интернет (поисковые системы Yandex, Google) и в специализированных базах данных eLIBRARY.ru, Pubmed, Google Scholar за период до 2024 г. (глубина поиска — 10 лет; использованные ключевые слова — “PDE10A inhibitor” и “phosphodiesterase 10A inhibitors”). В обзор также включены более ранние публикации, если в них были представлены значимые доклинические данные об эффектах ингибиторов ФДЭ10А.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фосфодиэстеразы как фармакологические мишени

Неселективные ингибиторы ФДЭ давно нашли клиническое применение в различных областях медицины. Так, метилксантины (кофеин, теofilлин, пентоксифиллин, теобромин) обладают психостимулирующим, бронходилатирующим, дезагрегантным и диуретическим действием. Интенсивный поиск и изучение молекул, способных селективно влиять на активность определенных ФДЭ, связан в первую очередь с уникальным свойством тканеспецифичной (а иногда и клеточноспецифичной) экспрессии данных ферментов. Благодаря особенностям паттернов экспрессии различных ФДЭ возможна разработка препаратов, прицельно влияющих на биологические процессы именно в органах-мишенях. Сводная информация

об особенностях экспрессии семейств ФДЭ и их ингибиторах представлена в *таблице 1*¹.

Интенсивное исследование селективных ингибиторов ФДЭ5 началось с разработки силденафила, одобренного к медицинскому применению Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в 1998 г. Силденафил в форме цитрата стал первым эффективным пероральным средством для лечения эректильной дисфункции, что, в связи с имеющейся неудовлетворенной медицинской потребностью, сделало крайне привлекательными для клинической разработки и другие ингибиторы ФДЭ5 [17]. На сегодняшний день препараты данного фармакологического класса относятся к первой линии терапии эректильной дисфункции; зарегистрировано несколько препаратов в различных лекарственных формах, а также новые для них показания (в частности, артериальная легочная гипертензия) [17].

Изучение ФДЭ4 и паттерна экспрессии данного фермента позволило разработать и зарегистрировать ряд препаратов для лечения воспалительных заболеваний легких и кожи. Рофлумиласт на данный момент является единственным ингибитором ФДЭ4 для лечения хронической обструктивной болезни легких [18]. В масштабных клинических исследованиях (КИ) показано, что применение рофлумиласта снижает число обострений и улучшает показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду) [19]. Также ведется активная разработка ингаляционных форм рофлумиласта для преодоления трудностей в применении препарата, связанных с его узким терапевтическим диапазоном. Помимо рофлумиласта в мире на сегодняшний день зарегистрировано еще как минимум два соединения, способных селективно ингибировать ФДЭ4: крисаборол (для лечения атопического дерматита) и апремиласт (для лечения псориаза) [20]. Также к селективным ингибиторам ФДЭ4 принадлежит хорошо известный в России и других странах постсоветского пространства препарат дротаверин, используемый в качестве спазмолитика.

Относительно многочисленная группа селективных ингибиторов ФДЭ3 включает как негликозидные кардиотоники (левосимендан), так и препараты венодилатирующего действия (цилостазол), которые используют для терапии перемежающейся хромоты и облитерирующего тромбангиита. В июле 2024 г. FDA одобрен

для медицинского применения двойной ингибитор ФДЭ энсифетрин для лечения хронической обструктивной болезни легких, обладающий как бронходилатирующим (за счет блокады ФДЭ3), так и противовоспалительным (за счет выключения ФДЭ4) действием.

Общая характеристика ФДЭ10А

Клинический и коммерческий успех вышеописанных селективных ингибиторов ФДЭ пробудил интерес к изучению терапевтического потенциала селективных ингибиторов других ФДЭ, среди которых особенно важное значение для психофармакологов имеет ФДЭ10А. Данный тип ФДЭ, способный катализировать гидролиз как цАМФ, так и цГМФ, был открыт в 1999 г. [15]. Первоначально была опубликована нуклеотидная последовательность гена человеческой ФДЭ10А (*PDE10A*), затем эта информация была дополнена структурами того же гена для мышей и других грызунов [21]. Полученные данные о нуклеотидных последовательностях генов, кодирующих ФДЭ10А у организмов разных видов, свидетельствуют о высокой степени гомологии белка ФДЭ10А у млекопитающих, достигающей 95% для молекулы в целом и 98% для каталитического центра фермента [22]. Высокая межвидовая консервативность ФДЭ10А облегчает трансляцию результатов исследований фармакодинамических свойств веществ-ингибиторов от лабораторных животных в клинику.

Ген *PDE10A* имеет сложное строение (32 экзона у человека, по 30 экзона у крыс и мышей), поэтому вследствие альтернативного сплайсинга мРНК могут образовываться различные транскрипты и структурные варианты (изоформы) белка ФДЭ10А. В 1999 г. были описаны два варианта этого фермента у человека: 10А1 (цитоплазматический) и 10А2 (мембранный) [23, 24]. В 2016 г. при изучении образцов человеческого стриатума была описана третья изоформа – ФДЭ10А19. Иммуноцитохимическим методом было показано, что вариант фермента 10А19, так же как и 10А1, функционирует преимущественно в цитоплазме [25]. В 2017 г. в головном мозге человека методом РНК-секвенирования были детектированы еще 12 изоформ ФДЭ10А (10А20–10А31) [26]. Таким образом, на сегодняшний день известно не менее 15 вариантов белка ФДЭ10А, способных функционировать в головном мозге человека, из них наиболее подробно описаны 10А1, 10А2 и 10А19 [26].

¹ Перевод *таблицы 1* на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Таблица 1. Семейства фосфодиэстераз (ФДЭ): тканеспецифичность и терапевтический потенциал ингибиторов ФДЭ
Table 1. Phosphodiesterase (PDE) families: tissue specificity and therapeutic potential of PDE inhibitors¹

Семейство ФДЭ, источники литературы	Паттерн экспрессии	Селективные ингибиторы ФДЭ		Показания	
		Препараты на этапе разработки*	Препараты, одобренные к медицинскому применению	Препараты на этапе разработки*	Препараты, одобренные к медицинскому применению
ФДЭ1 [5, 6]	Головной мозг (1A5, 1A6, 1C) (в том числе полосатое тело (1B1)); гладкая мускулатура, сердце (1C), семенники (1A10)	Ленрисподун	–	Болезнь Паркинсона (моторные флуктуации при терапии леводопой)	–
ФДЭ2 [4, 7]	Головной мозг (2A3), сердце (2A3)	–	–	–	–
ФДЭ3 [4, 8]	Сердце (3A2), гладкая мускулатура сосудов (3A2), гладкая мускулатура кавернозных тел, адипоциты, тромбоциты	PDS-499	Цилостазол, левосимендан, эноксимон, амринон, милринон, олпринон	Диабетическая нефропатия	Облитерирующий тромбангиит, перемежающаяся хромота, хроническая сердечная недостаточность
ФДЭ4 [4, 9]	В большинстве тканей, преимущественно в Т-лимфоцитах, эозинофилах, нейтрофилах, моноцитах	ART-648, дифамиласт, муфемиласт, Немау808, лотамиласт, PF-07038124, UNI-500	Апремиласт, рофлумиласт, крисаборол, дроптаверин, ибудиласт, ирсогладин	Себорея, буллезный пемфигоид	Псориаз, атопический дерматит, болезнь Бехчета, хроническая обструктивная болезнь легких, спазмы гладкой мускулатуры
ФДЭ5 [4, 10]	В большинстве тканей (5A1, 5A2), сердце (5A3), гладкая мускулатура, в том числе кавернозных тел (5A3)	AR-1001, фаданафил, TPN-171, TPN-729	Тадалафил, силденафил, аванафил, мироденафил, уденафил, варденафил	Болезнь Альцгеймера	Эректильная дисфункция, долбрократственная гиперплазия предстательной железы, артериальная легочная гипертензия
ФДЭ6 [4, 11]	Палочки сетчатки (6A, 6B), колбочки сетчатки (6C)	CTx-ФДЭ6В	–	Пигментный ретинит	–
ФДЭ7 [4, 12]	В большинстве тканей (7A1), почки (7A2), сердце, поперечнополосатые мышечные клетки (7A2), головной мозг (7B)	–	–	–	–
ФДЭ8 [4, 13]	Печень (8A), семенники (8A), щитовидная железа (8A)	–	–	–	–
ФДЭ9 [4, 14]	Селезенка (8A), тонкий кишечник (8A), головной мозг (8A), простата (8A), почки (8A), плацента (8A)	BI-409306, ирсе-нонтрин малеат, товинонтрин	–	Психозы, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, серповидноклеточная анемия	–
ФДЭ10 [4, 15]	Полосатое тело головного мозга (10A), тестикулы (10A)	CPL-500036, МК-8189, гемлаподект, мардеподект, балиподект, Lu	–	Психозы, шизофрения, дискинезия (вызванная приемом леводопы), синдром Туретта, болезнь Гентингтона	–
ФДЭ11 [4, 16]	Простата (11A4), семенники (11A4)	–	–	–	–

Таблица составлена авторами по данным электронного ресурса GlobalData.com / The table is prepared by the authors using GlobalData.com

Примечание. «–» – нет данных.

* Только клинические исследования II–III фаз.

Note. –, no data.

* Only clinical trials of phases II–III

У крыс также существуют несколько сплайс-вариантов ФДЭ10А [22]. В целом у млекопитающих описаны более 30 транскриптов ФДЭ10А, образующихся в результате альтернативного сплайсинга [27]. Важно отметить, что все изоформы ФДЭ10А различаются между собой со стороны N-конца полипептидной цепи (то есть в области регуляторного домена фермента), в то время как часть молекулы со стороны С-конца (каталитический домен фермента) является консервативной [24].

Распределение ФДЭ10А в организме отличается высоким уровнем специфичности в отношении головного мозга и семенников. В головном мозге детектирован высокий уровень экспрессии в дорсальном стриатуме, то есть в хвостатом ядре и скорлупе [28]. В частности, при исследовании микросрезов головного мозга крысы методом количественной полимеразной цепной реакции [29] выявлено, что содержание мРНК ФДЭ10А в полосатом теле на порядок выше, чем в других отделах головного мозга (табл. 2). Большая часть опубликованных данных об экспрессии ФДЭ данного семейства получена при проведении исследований на крысах, но установлено, что паттерн экспрессии ФДЭ10 у млекопитающих не имеет существенных межвидовых различий [21].

Экспрессия ФДЭ в полосатом теле – яркий пример клеточноспецифичной экспрессии данных ферментов. Экспрессия ФДЭ10А (как мРНК, так и собственно белка) наблюдается преимущественно в среднеразмерных шипиковых нейронах (medium-sized spiny neurons, MSNs), составляющих 90–95% всей нейрональной популяции данной структуры центральной нервной системы [30]. В этих клетках экспрессируется и ФДЭ1В. Среди других стриарных ФДЭ стоит отметить ФДЭ4, контролирующую уровень циклических нуклеотидов в дофаминовых окончаниях в полосатом теле [31], а также ФДЭ1А2, работающую в холинергических гигантских бесшипиковых нейронах [32].

MSNs играют важную роль в процессах регуляции движений и ряде других функций мозга. Выделяют два типа этих нейронов в зависимости от преимущественно экспрессируемых дофаминовых рецепторов: D1 или D2 [33]. D1-экспрессирующие MSNs являются частью «прямого» кортико-стриато-таламо-кортикального пути, и их активация приводит к усилению сигнала, передаваемого в корковые структуры. D2-содержащие нейроны, входящие в состав «непрямого» пути, выполняют противоположную функцию. Активация D1-рецепторов приводит

к увеличению концентрации циклических нуклеотидов в нейронах и последующему увеличению нейрональной активности, в то время как активация D2-рецепторов обладает обратным эффектом [33, 34].

Таблица 2. Количественное распределение мРНК фосфодиэстеразы типа 10А (ФДЭ10А) в тканях крыс

Table 2. Quantitative distribution of phosphodiesterase 10A (PDE10A) mRNA in rat tissues

Ткань крысы <i>Rat tissue</i>	Экспрессия мРНК ФДЭ10А* (доля относительно префронтальной коры) <i>PDE10A mRNA expression* (relative to that in the prefrontal cortex)</i>
Центральная нервная система <i>Central nervous system</i>	
Головной мозг в целом <i>Total brain</i>	1,1
Префронтальная кора <i>Prefrontal cortex</i>	1
Полосатое тело <i>Corpus striatum</i>	13,1
Гиппокамп <i>Hippocampus</i>	0,62
Мозжечок <i>Cerebellum</i>	0,54
Кора головного мозга <i>Cortex</i>	0,89
Таламус <i>Thalamus</i>	0,34
Спинальный мозг <i>Spinal cord</i>	0,18
Периферические ткани <i>Peripheral tissues</i>	
Печень <i>Liver</i>	0,0004
Легкие <i>Lungs</i>	0,0024
Семенники <i>Testes</i>	0,5
Сердце <i>Heart</i>	0,033
Почки <i>Kidneys</i>	0,013

Таблица составлена авторами по данным источника [29] / The table is adapted from [29]

* Уровни мРНК ФДЭ10А определяли методом количественной полимеразной цепной реакции и нормализовали по отношению к экспрессии, наблюдаемой в префронтальной коре.

* PDE10A mRNA levels were determined by quantitative polymerase chain reaction (PCR) and normalised to the expression observed in the prefrontal cortex.

При фармакологическом ингибировании ФДЭ10А повышается содержание цАМФ и цГМФ как в D1-, так и в D2-экспрессирующих MSNs, что функционально соответствует блокаде

D2- и активации D1-рецепторов [33]. Подробнее данный механизм представлен на рисунке 1. Таким образом, ингибиторы ФДЭ10А могут на системном уровне обладать как антипсихо-

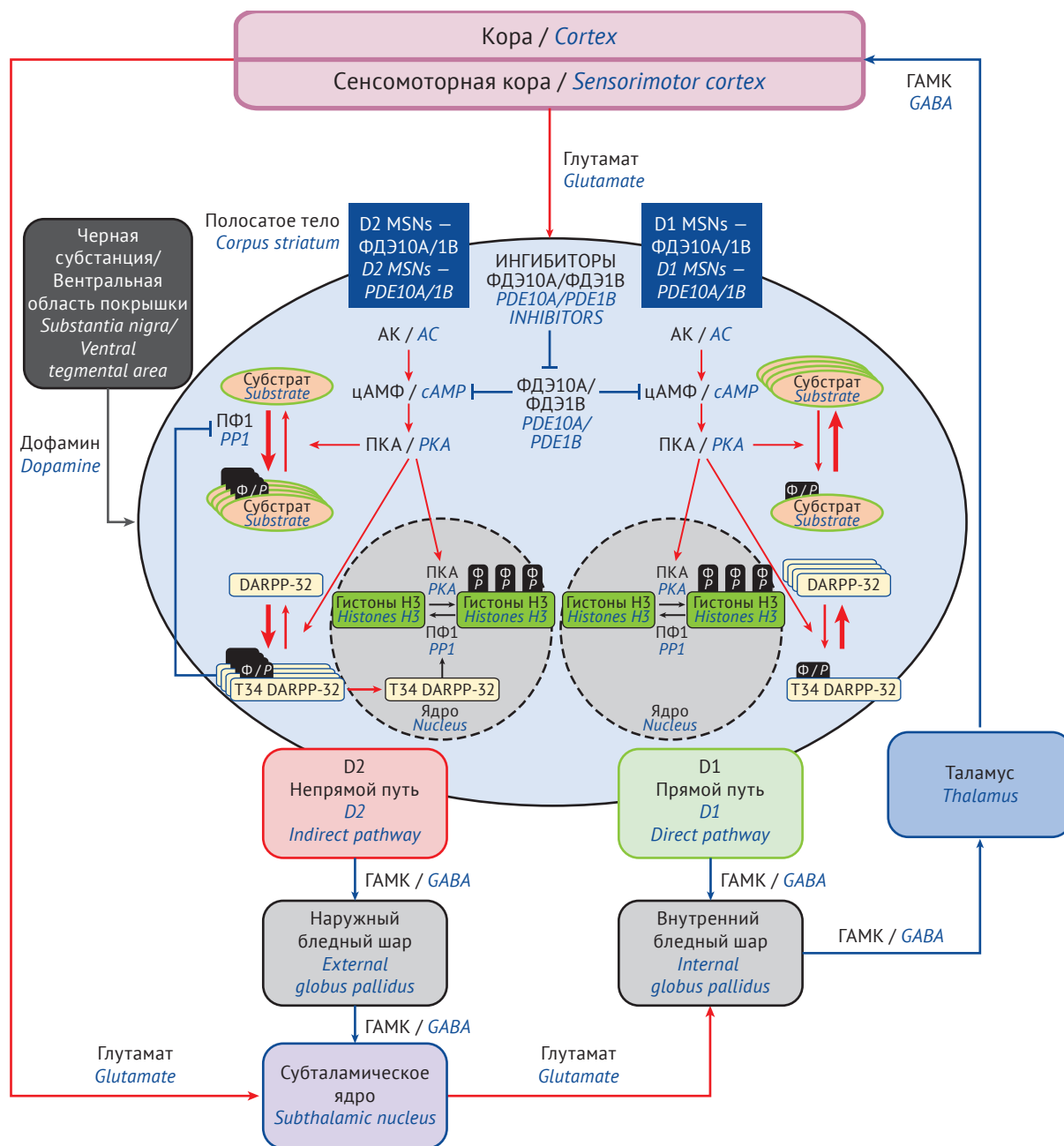


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Молекулярный механизм фармакологического ингибирования фосфодиэстеразы типа 10A (ФДЭ10А). MSNs – среднеразмерные шипиковые нейроны; АК – аденилатциклаза; цАМФ – циклический аденозин монофосфат; PKA – протеинкиназа A; Субстрат – мишени для фосфорилирования/дефосфорилирования; ПФ1 – протеинфосфатаза 1; DARPP-32 – белок, регулируемый дофамином и цАМФ; T34 DARPP-32 – фосфорилированная форма DARPP-32; Ф – фосфатный остаток; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ФДЭ1В – В-изоформа фермента фосфодиэстеразы 1; D1/D2 – нейроны, экспрессирующие дофаминовые рецепторы 1-го или 2-го типа соответственно

Fig. 1. Molecular mechanism of pharmacological inhibition of phosphodiesterase type 10A (PDE10A). MSNs, medium spiny neurons; AC, adenylate cyclase; cAMP, 3',5'-cyclic adenosine monophosphate; PKA, protein kinase A; substrate, phosphorylation/dephosphorylation targets; PP1, protein phosphatase 1; DARPP-32, dopamine- and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein; T34 DARPP-32, phosphorylated DARPP-32; P, phosphate residue; GABA, gamma-aminobutyric acid; PDE1B, B-isoform of phosphodiesterase 1; D1/D2, D1 or D2 receptor-expressing neurons

тическим, так и противопаркинсоническим действием [35, 36]. Подобный механизм действия определяет гипотетическую возможность клинического использования ингибиторов ФДЭ10А, с одной стороны, в качестве антипсихотических препаратов со сниженным риском развития экстрапирамидных расстройств, а с другой — как противопаркинсонических средств, не вызывающих психотические эпизоды.

Еще одной потенциальной областью клинического применения ингибиторов ФДЭ10А является болезнь Гентингтона: благодаря использованию томографических методов диагностики доказано увеличение уровня экспрессии ФДЭ10А у пациентов с этим нейродегенеративным заболеванием еще до появления первых видимых симптомов [37].

Доклинические данные, полученные при исследовании ингибиторов ФДЭ10А

В научной литературе описано около двадцати ингибиторов ФДЭ10А, при этом некоторые из них фигурируют под различными названиями, что усложняет анализ доклинических и клинических данных. В *таблице 3* представлены сведения об использованных для проведения доклинических исследований ингибиторах ФДЭ10А. Результаты оценки фармакодинамических свойств ингибиторов ФДЭ10А в экспериментах на лабораторных животных обобщены в *таблице 4*.

Массив данных, полученных при оценке фармакодинамических ингибиторов ФДЭ10А

на лабораторных животных (*табл. 4*), достаточно велик. Результаты большинства приведенных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ФДЭ10А обладают эффектами, характерными для антипсихотиков, и способны подавлять у животного условнорефлекторную реакцию активного избегания и увеличивать преимпульсное ингибирование как при изолированном применении, так и в комбинации с субэффективными дозами антипсихотиков, а также снижать локомоторную активность при введении интактным животным и устранять гиперактивность, вызванную введением психостимуляторов (d-амфетамин, апоморфин, МК-801, фенциклидин).

Ингибиторы ФДЭ10А выгодно отличаются от существующих антипсихотиков сниженным потенциалом развития типичных для них нежелательных явлений. Так, введение лабораторным животным веществ с данным механизмом действия практически не приводит к развитию катаlepsии, гиперпролактинемии, а также метаболических нежелательных явлений, в первую очередь, увеличения массы тела.

Существуют данные об эффективности ингибиторов ФДЭ10А в различных моделях болезни Паркинсона. Так, сочетанное применение ингибиторов ФДЭ10А и леводопы (стандарт терапии болезни Паркинсона) у макаков после введения 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидроперидаина (МФТП) способствует снижению проявлений дискинезии, наблюдаемой при использовании леводопы, без снижения противопаркинсонических

Таблица 3. Данные о концентрации полумаксимального ингибирования (IC50), полученные для ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10А

Table 3. 50% inhibitory concentration (IC50) data for phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors²

МНН / Источник литературы	Альтернативные названия	Химическое название	IC50, нМ
Мардеподект [38]	MP-10, PF-2545920	2-(4-(1-метил-4-пиридинил-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)феноксиметилхинолин	0,37 [*] ; 1,04 [*] ; 1,34 [*]
– [39–41]	TP-10	2-{4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифлюорэтил)-1H-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин	0,3 ^{***} ; 1,0 [*] ; 1,41 [*]
Папаверин [39]	–	1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолин	40 [*]
Балиподект [42, 43]	TAK-063	1-(2-флюоро-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он	0,3 [*]
– [44]	AMG 579	1-(4-(3-(4-(1H-бензо[д]имидазол-2-карбонил)феноксипиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон	0,1 [*]
– [63]	JNJ-42314415	3-(6-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-2-метил-8-морфолин-4-илимидазо(1,2-а)пиразин	–
– [45, 46]	PQ-10, A-844337	6,7-диметокси-4-[3-(хиноксалин-2-илокси)пирролидин-1-ил]хиназолин	16 [*] ; 64 [*]

² Перевод *таблицы 3* на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

МНН / Источник литературы	Альтернативные названия	Химическое название	IC50, нМ
– [47]	PDM-042	(Е)-4-(2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)винил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)морфолин	0,83'; 0,82''
– [48]	FRM-6308, EVP-6308	–	0,0114
– [73]	THPP-1, DA-78439, EX-A4562	[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-7,8-дигидро-пиридо[4,3-д]пиримидин-6(5Н)-ил](имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)метанон	–
– [49]	PyP-1, GLXC-26773, PD128771	N-[(1-метил-1h-пиразол-4-ил)метил]-5-[[[(1s,2s)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил]метокси}пиразоло[1,5-А]пиримидин-7-амин	–
– [50]	BMS-843496	2-((4-хлор-6-((пиридин-3-илметил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-4-метилтиазол-5-карбоксамид	2,11±0,7'
– [51, 52]	SEP-39	2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-f]хинолин	1,0'; 0,001
– [53]	ASP9436, соединение 38b	1-метил-5-(1-метил-3-[[4-(1-метил-1h-бензимидазол-4-ил)фенокси]метил]-1h-пиразол-4-ил)пиридин-2(1h)-он	8,0'
– [83]	Lu AF33241	1-(2-хлорфенил)-4,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин	–
– [54]	MK-8189	2-метил-6-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиримидин-4-амин	1,6'
– [55]	EM-221, MR1916	N-бутил-11-[(7R,8R,9S,13S,14S,16R,17S)-16-флюоро-3,17-дигидрокси-13-метил-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-декагидроциклопента[а]фенантрен-7-ил]-N-метилундеканамид	0,022'''
– [55]	CPL500036	{7-[5,8-диметил-(1,2,4) триазоло (1,5-а)пиразин-2-ил]-2-фенилимидазо(1,2-а) пиримидин}	1,0'
– [56]	RO5545965, RG7203	2-(4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1H-пиразол-3-ил)феноксиметил)хинолин	0,37
Гемлаподект [24]	RO554965, NOE-105	2-{4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин	0,3; 1,0; 1,41
– [57]	MT-3014	1-((2-(7-флюоро-3-метилхиноксалин-2-ил)-5-[(3R)-3-флюоропирролидин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол гидрохлорид	0,062– 0,357'
– [58]	T-251	2-[(Е)-2-(7-флюоро-3-метилхиноксалин-2-ил)винил]-6-пирролидин-1-ил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-4-амин гидрохлорид	0,05'
– [59]	T-773	[1-[2-флюоро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он]	0,77'
– [35, 59]	T-609, соединение 19e, соединение 1	(1-[циклопропилметил]-4-флюоро-5-[5-метокси-4-оксо-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-1(4H)-ил]-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он]	0,08'
– [60]	WEB 3	8-метокси-3-метил-4-метилсульфониламино-1-пропил-имидазо-[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиразин	7,28*
– [60]	WEB 6	3,4-диметил-8-метокси-1-пропил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]-пиразин	7,16*
– [56]	PBF-999	5-бром-N-(проп-2-ин-1-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин	8,2'
– [61]	OMS643762, OMS824	N-(3-(4-(2-(4-(трифлюорометил)фенил)тиазол-2-ил)тиазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-2,6-диметилпиримидин-4-амин	0,82'

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование; «–» — нет данных.

Note. INN, international non-proprietary name; –, no data.

* *Homo sapiens*, ** *Rattus norvegicus*, *** *Mus musculus*.

Таблица 4. Исследования ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10А (ФДЭ10А) на лабораторных животных
Table 4. Animal studies of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors³

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Оценка массы тела	Крысы стока Wistar	–	MT-3014	[58]
	Крысы стока Wistar	–		
Оценка уровня пролактина плазмы крови	Крысы стока Sprague-Dawley	–	Балиподект	[62]
		(совместное введение с галоперидолом и оланзапином)		
Оценка температуры тела	Крысы стока Wistar	–	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[63]
		↓ температуры тела (в высоких дозах после введения JNJ-42314415)		
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция алкоголем (модель СДВГ)	↓ гиперактивности (открытое поле)	Папаверин [*]	[64]
		↓ гиперактивности (открытое поле)		
Оценка локомоторной активности	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель вальпроатного фетального синдрома)	↓ двигательной активности у интактных животных	MT-3014	[66]
		↓ гиперактивности после МК-801 (открытое поле)		
	Крысы стока Wistar / МК-801-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	T-251	[58]
		↓ активности	МК-8189	[54, 67]
	Крысы стока Wistar / скололамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[63]
	Крысы стока Wistar / РСР-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)		
	Крысы стока Wistar / d-амфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Балиподект	[68]
	Мыши стока ICR	– (локомоторные боксы)		
	Мыши стока ICR / МК-801-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[43]
	Мыши стока NMRI / d-амфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (открытое поле)		
	Мыши стока NMRI / SCH-23390-вызванная гипоактивность	↓ гипоактивности после SKF-82958 (открытое поле)		
	Мыши стока NMRI / галоперидол-вызванная гипоактивность	– (открытое поле)		
	Мыши линии C57BL/6J / МК-801- и метамфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	T-609, T-773	[59]

³ Перевод таблицы 4 на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Оценка локомоторной активности	Крысы стока Sprague-Dawley	– (локомоторные боксы)	Балиподект	[68]
	Крысы стока Sprague-Dawley / МК-801- и метамфетамин-вызванная гиперактивность	⇓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Балиподект	[62]
		⇓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Балиподект	[69]
		⇓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Мардеподект	[35]
		⇓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Соединение 13а	[70]
	Крысы стока Sprague-Dawley / фенциклидин-вызванная гиперактивность	⇓ гиперактивности (открытое поле)	Соединение 73, Соединение 77	[71]
		⇓ гиперактивности (открытое поле)	SEP-39	[51]
		⇓ гиперактивности (открытое поле)	AMG579	[44]
		↑ двигательной активности (открытое поле)	Балиподект	[72]
	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	⇓ гиперактивности (открытое поле)	THPP-1	[73]
Моделирование моторных нарушений	Крысы стока Wistar / МК-801-вызванная гиперактивность	⇓ гиперактивности (датчик-акселерометр)	Мардеподект	[74]
	Макаки-резус / амфетамин-вызванная гиперактивность	↑ двигательной активности (локомоторные боксы)	Мардеподект	[75]
	DAT-KO крысы / αMPT-вызванная гипоактивность		Мардеподект, Гемлаподект	[76]
	Крысы стока Wistar / гипоактивность, вызванная тетрабенацином	⇓ числа дискинезий после применения леводопы	MR1916	[77]
	Макаки-крабод / МФТП-вызванный паркинсонизм	Не вызывает моторных нарушений (шкала MDS, тест Klüver Board, шкала DENS). Не влияет на удержание позы (rech test)	FRM-6308	[48]
	Макаки-резус	Вызывает экстрапирамидные нарушения	Мардеподект	[78]
	Капуцины-фавн	⇓ числа животных с нарушением рефлекса разведения конечностей	Балиподект	[72]
	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	⇓ продолжительности нарушенного рефлекса разведения конечностей	TP-10	[79]
	Мыши линии C57BL/6J / МФТП-индуцированный паркинсонизм	↑ продолжительности нахождения животного на стержне	Мардеподект	[80]
	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	–	Балиподект	[72]
Тест подвешивания за хвост		Предотвращение возникновения дефицита	TP-10	[79]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Тест на шесте	Мыши линии C57BL/6J / МФТП-индуцированный паркинсонизм	↓ времени спуска с шеста	Мардеподект	[80]
Оценка выраженности катаlepsии	Крысы стока Wistar	Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	MT-3014	[66]
		Не вызывают катаlepsию (тест с перекладиной)	T-251	[58]
		Не вызывают катаlepsию, при сочетании применения с D1 антагонистом наблюдается катаlepsия	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[70]
	Крысы стока Sprague-Dawley	Не вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	MR1916	[81]
		Не вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	Балиподект	[62]
		Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)		[43]
		Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	PDM-042	[82]
		Не вызывает катаlepsию (тест с решеткой)	Lu AF33241	[83]
		Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	SEP-39	[51]
	Крысы стока Sprague-Dawley	Не вызывают катаlepsию (тест с решеткой)	Мардеподект	[84]
Y-образный лабиринт Y-maze	DAT-KO крысы / αMPT-индуцированная катаlepsия	↓ времени в «позе лектора»	Мардеподект	[75]
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция алкоголя (модель CDBG)	↑ относительного числа спонтанных чередований рукавов	Папаверин*	[64]
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель фетального вальпротного синдрома)	↑ относительного числа спонтанных чередований рукавов	Папаверин*	[65]
	Мыши ICR / PCP-индуцированный дефицит	↓ общего числа входов в рукава	Балиподект	[68]
Приподнятый крестообразный лабиринт	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция алкоголя (модель CDBG)	↑ относительного времени, проведенного в открытом рукаве, и относительного числа входов в открытый рукав	Папаверин*	[64]
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель фетального вальпротного синдрома)		Папаверин*	[65]
Радиальный лабиринт	Крысы стока Long-Evans	↓ числа ошибок, вызванных введением МК-801	Балиподект	[68]
Преимпульсное ингибирование	Крысы стока Wistar / МК-801-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования	MT-3014	[66]
			T-251	[58]
	Мыши линии C57BL/6J	–	T-609	[59]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Преимпульсное ингибирование	Мыши линии C57BL/6J	↑ преимпульсного ингибирования	T-773	[59]
		–	Балиподект	[35]
	Мыши стока ICR / МК-801-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования в комбинации с субэффективными дозами антипсихотиков	Мардеподект	[62]
	Крысы стока Sprague-Dawley / Фенциклдин-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования	Соединение 73, Соединение 77	[71]
Условорефлекторная реакция активного избегания	Крысы стока Sprague-Dawley / МК-801-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования	Соединение 13a	[70]
			МК-8189	[67]
	Крысы стока Wistar	Подавляет реакцию избегания	MT-3014	[66]
			T-251	[58]
Изучение моторных реакций, вызванных введением апоморфина	Крысы стока Sprague-Dawley	Подавляет реакцию избегания	Lu AF33241	[83]
			МК-8189	[67]
	Крысы стока Wistar	Подавляет реакцию избегания	MR1916	[81]
			Соединение 13a	[70]
Реакции самовведения этанола	Мыши линии Swiss albino	↓ апоморфин-индуцированной вертикализации (обнюхивание и лазание)	THPP-1	[73]
	Крысы стока Wistar	↓ апоморфин-индуцированной агитации	Соединение 13a	[70]
	Крысы стока Wistar	↓ апоморфин-индуцированной стереотипии	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[36]
				[63]
Реакция условнорефлекторного предпочтения места	Крысы стока Wistar	↓ реакции самовведения этанола и сахараина без влияния на способность нажатия на педаль	TP-10	[85]
		Предпочтение места не отмечалось		
Тест вынужденного плавления	Мыши стока NMRI / Увеличение времени «пассивного» плавления, вызванное введением МК-801 (модель негативных симптомов при шизофрении)	↑ «активного» плавления у модельных животных	Мардеподект, WEB 3, WEB 6	[60]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Тест распознавания новых объектов	Крысы стока Long-Evans / МК-801-индуцированный дефицит	↑ времени изучения нового объекта	MT-3014	[81]
	Крысы стока Sprague-Dawley	↑ времени изучения нового объекта	MR1916	[81]
	Крысы стока Long-Evans		PDM-042	[82]
	Крысы стока Wistar / МК-801-индуцированный дефицит		T-773	[59]
	Крысы стока Long-Evans		T-251	[58]
	Капюшонные крысы Листера (сток) / субхроническое введение РСР (модель когнитивных нарушений)		Балиподект	[68]
	Крысы стока Wistar / МК-801-индуцированный дефицит (модель когнитивных нарушений)		SEP-39	[51]
	Крысы стока Wistar / сколопагин-индуцированный дефицит (модель когнитивных нарушений)		Lu AF33241	[83]
	Крысы стока Wistar	–	PQ-10	[86]
	Макаки-резус / кетамин-индуцированный дефицит (модель когнитивных нарушений)	↑ времени изучения нового объекта	THPP-1, МК-8189	[54, 73]
Тест поиска объекта		↑ относительного числа успешного нахождения объекта с первого раза	THPP-1	[73]
Тест на внимание «Пять отверстий»	Крысы стока Long-Evans	↑ числа успешных откликов ↑ числа пропусков ↓ числа преждевременных нажатий	МК-8189	[67]
Тест на переключаемость внимания	Крысы стока Sprague-Dawley	↑ когнитивной гибкости	Балиподект	[68]
Тест с горячей платформой	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель фетального вальпроевого синдрома)	↓ длительности латентного периода одергивания/облизывания лапы	Мардеподект	[87]
Оценка судорожной активности	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	↓ числа судорог	Папаверин*	[65]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Трактовка моделей нейробиологических расстройств дана в соответствии с мнением авторов. СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью; αMPT – α-метил-паритролин; DAT-KO крысы – крысы, нокаутированные по гену дофаминового транспортера; РСР – фенциклдин; МДП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; МДС – шкала Международного общества изучения двигательных расстройств; ДЕНС – шкала для оценки воздействия лекарственных средств на нервную систему; «-» – нет эффекта; ↑ – увеличение эффекта; ↓ – уменьшение эффекта.

* Папаверин – относительно селективный ингибитор ФДЭ10А, также обладающий значимой аффинностью и к другим ФДЭ.

Note. This is the authors' own rendering of neuropsychiatric disorder models. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; αMPT, α-methyl-p-tyrosine; DAT-KO, dopamine transporter knockout rats; РСР, phencyclidine; МРТ, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; МДС, Movement Disorder Society; ДЕНС, Drug Effects on the Nervous System; -, no effect; ↑, increase; ↓, decrease.

* Papaverine is a relatively selective PDE10A inhibitor, albeit with significant affinity to other PDEs.

эффектов [77]. На МФТП-модели болезни Паркинсона у мышей действие ингибитора ФДЭ10А сопровождалось уменьшением выраженности моторных нарушений, в частности, увеличивалось время нахождения животного на стержне в тесте «вращающийся стержень» и снижалось время спуска в тесте на шесте [80].

На доклинических моделях болезни Гентингтона для снижения проявлений локомоторного дефицита у генетически модифицированных мышей с встроенным человеческим аномальным геном *HTT* (ген, кодирующий гентингтин) применяют ингибиторы ФДЭ10А, что сопровождается: увеличением двигательной активности животных в тесте «открытое поле» [72]; предотвращением развития моторных нарушений в тесте «вращающийся стержень» и тесте подвешивания за хвост [72, 79]; снижением частоты развития судорог у R6/2 мышей с низким порогом развития судорожной активности (триггером к развитию судорог выступало погружение животных в воду) [72].

В ряде публикаций также описаны прокогнитивные эффекты ингибиторов ФДЭ10А, проявляющиеся увеличением времени изучения нового объекта в тесте распознавания новых объектов у интактных животных и крыс, находящихся под действием психостимуляторов [51, 58, 59, 66, 68, 81–83]; увеличением шанса обнаружения объекта в тесте поиска объекта у макаков после введения кетамина [73]; увеличением числа успешных ответов в тесте для оценки внимания «Пять отверстий» (5-Choice-serial-reaction time task) у крыс [68]; увеличением когнитивной гибкости в тесте на переключаемость внимания (Set shifting) у крыс [87].

Несмотря на значительный объем данных об эффективности ингибиторов ФДЭ10А на различных моделях *in vivo*, в ходе последующей клинической разработки предпочтение было отдано лишь ограниченному числу показаний: болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и шизофрения.

Клиническая разработка ингибиторов ФДЭ10А

ФДЭ10А является перспективной терапевтической мишенью (табл. 4) для разработки новых антипсихотиков, не вызывающих экстрапирамидных нарушений и других нежелательных эффектов, характерных для психоактивных веществ данной группы [88]. Разработкой этого класса соединений занимались более пятнадцати фармацевтических компаний, а на этап КИ были выведены более десяти молекул-кандидатов. Зарегистрированные за последнее время патенты свидетельствуют

о сохранении исследовательского интереса к ингибиторам ФДЭ10А (табл. 5).

Несмотря на убедительные результаты доклинических исследований, попытки трансляции ингибиторов ФДЭ10А в клиническую практику пока не увенчались успехом [89]. В частности, проверка клинической эффективности МР-10 (длительность терапии – 4 недели) у пациентов с шизофренией не выявила значимых улучшений течения заболевания при сравнении с плацебо [90]. Еще одно КИ эффектов МР-10 (длительность терапии – 12 недель) было остановлено по причине малой вероятности достижения эффективности [91]. Японская фармацевтическая компания Takeda при испытании другого ингибитора ФДЭ10А, ТАК-063, также не смогла достичь первичных конечных точек при оценке антипсихотического потенциала изучаемой молекулы у целевой популяции [92], а компания H. Lundbeck A/S приостановила разработку собственного соединения данного класса (Lu AF11167) по причине недостижения эффективности в коррекции негативных симптомов шизофрении у пациентов в КИ II фазы (код КИ на clinicaltrials.gov: NCT03793712).

Единственным успешным КИ на 2024 г. остается исследование, проведенное компанией Merck&Co [93]. В рандомизированном многоцентровом двойном слепом КИ IIa фазы на пациентах с острой шизофренией тестировали действие ингибитора ФДЭ10А МК-8189 (12 мг один раз в сутки). Пациенты в контрольных группах получали плацебо или антипсихотик 2-го поколения рисперидон. Установлено, что прием МК-8189 в течение четырех недель сопровождался улучшением симптоматики (общая оценка по шкале PANSS), достигавшим уровня статистической значимости при анализе выраженности отдельных позитивных симптомов. Важно отметить, что у пациентов, получавших МК-8189, не увеличивалась масса тела (в отличие от группы позитивного контроля). Также отмечена малая выраженность экстрапирамидных нарушений, которые к тому же носили временный характер.

Клинические данные эффективности ингибиторов ФДЭ10А в рамках других показаний не оправдали ожиданий. Фармацевтической компанией Pfizer было проведено исследование II фазы в отношении применения МР-10 (длительность курса – 26 недель) у пациентов с болезнью Гентингтона для снижения выраженности симптомов заболевания, в рамках которого не было получено убедительных доказательств эффективности соединения [94].

Таблица 5. Патенты, относящиеся к изучению ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10А

Table 5. Patents relevant to studying phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors⁴

Номер патента	Год	Патентодержатель	Описание
WO 2024/206200 A1	2024	Dinunzio James C, Harris David, Kumar Maria Sharlini, Pollitt Michael John, Radojevic Jovana, Terife Graciela	Таблетированные формы с контролируемым высвобождением 2-метил-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-амин (соединение А) и их применение при лечении шизофрении и других психиатрических расстройств с улучшенным профилем переносимости
WO 2022/162193 A1	2022	Garibaldi George	Способы лечения расстройства беглости речи у детей ингибиторами ФДЭ10А
CN 118255747 A	2024	Guo Lei, Huang Hongzhe, Yuan Han, Wu Jiafei, Yang Yi, Yang Dongjing	Производное пиразола, характеризующееся более высокой селективностью и периодом полувыведения
JP 2024112854 A	2024	Mahindra Makhija	Ингибитор ФДЭ10А 1-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1Н) и его соль для терапии расстройств аутистического спектра
WO 2022/060978 A1	2022	During Matthew	Лечение дискинезии, вызванной леводопой, эпизодов «выключения», связанных с болезнью Паркинсона, и психоза при болезни Паркинсона с помощью ингибитора ФДЭ10А, например, 1-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-пиридазин-4(1Н)-она
KR 20210148533 A	2021	Park Se Jin, Park Hyeon Bae, Kim So Yeon, Han Sang Deok, Lee Eun Seok, Kim Kyeong Min	Соединение для профилактики, облегчения или лечения когнитивных нарушений или психических заболеваний, содержащее экстракт <i>Dracocephalum moldavica</i> в качестве активного компонента

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Описанная череда неудач в КИ может быть связана с недостаточной степенью изученности ряда вопросов.

1. Функция стриарных ФДЭ в норме и патологии. Например, повышение экспрессии ФДЭ10А у пациентов с болезнью Гентингтона может быть не частью патогенетического процесса, а компенсаторным ответом на его развитие.
2. Эффекты долговременного фармакологического ингибирования ФДЭ10А. Основные результаты доклинических исследований, на основании которых строились предположения о потенциальной активности ингибиторов ФДЭ10А, были получены в экспериментах с однократным применением соединений. Однако ко многим фармакологически активным веществам может развиваться толерантность. В соответствии с данными, полученными в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, десятидневное введение мардеподекта и гемлаподекта сопровождается снижением их активирующего действия на двигательную активность крыс, находящихся под действием тетрабеназина [76]. Молекулярные механизмы этой толерантности пока неизвестны, но можно предположить, что они могут быть связаны с компенсаторным повышением экспрессии

других изоформ ФДЭ (например, ФДЭ1В) в D1-экспрессирующих MSNs. Косвенным доказательством возможности такого механизма служат результаты изучения экспрессии различных вариантов ФДЭ в стриатуме у мышей, нокаутных по гену, кодирующему ФДЭ1В. В данном исследовании продемонстрировано повышение уровня мРНК ФДЭ10А у животных-нокаут [95].

3. Рецепторные профили MSNs и система передачи информации внутри этих нейронов. ФДЭ10А является биспецифичным ферментом и способна катализировать распад не только цАМФ, но и цГМФ. Акцент на первый циклический нуклеотид, вероятно, объясняется повышенным вниманием исследователей к дофаминовым рецепторам, работающим через цАМФ-сигнальный каскад.

4. Особенности работы и взаимодействия «прямого» и «непрямого» кортико-стриато-таламо-кортикальных путей на системном уровне. Хорошей иллюстрацией может служить функциональный D1-агонизм ингибиторов ФДЭ10А, который проявляется исключительно в условиях гиподофаминергии (например, под действием тетрабеназина) или блокады D2-рецепторов к дофамину (например, под действием галоперидола).

⁴ Перевод таблицы 5 на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа данных литературы о доклиническом и клиническом применении ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10A показано, что благодаря почти селективному расположению в MSNs полосатого тела, ФДЭ10А — перспективная фармакологическая мишень для разработки новых препаратов с минимальным количеством нежелательных эффектов для лечения ряда нейropsychических патологий, включая шизофрению, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона. Выявлены основные

причины затруднений, которые могут возникать при переносе результатов доклинических исследований на этап клинических исследований селективных ингибиторов ФДЭ10А.

Представляется необходимым более детальное изучение механизма действия ФДЭ, активности MSNs и кортико-стриато-таламо-кортикальных путей. Заполнение имеющихся информационных лакун на всех уровнях изучения (субклеточном, клеточном и системном) создаст условия для дальнейшей разработки ингибиторов ФДЭ10А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurice DH, Ke H, Ahmad F, Wang Y, Chung J, Manganiello VC. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(4):290–314. <https://doi.org/10.1038/nrd4228>
2. Komatsu H, Fukuchi M, Habata Y. Potential utility of biased GPCR signaling for treatment of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3207. <https://doi.org/10.3390/IJMS20133207>
3. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: Essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:481–511. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.060305.150444>
4. Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res.* 2007;100(3):309–27. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000256354.95791.F1>
5. Michibata H, Yanaka N, Kanoh Y, Okumura K, Omori K. Human Ca²⁺/calmodulin-dependent phosphodiesterase PDE1A: Novel splice variants, their specific expression, genomic organization, and chromosomal localization. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1517(2):278–87. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00293-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00293-1)
6. Fidock M, Miller M, Lanfear J. Isolation and differential tissue distribution of two human cDNAs encoding PDE1 splice variants. *Cell Signal.* 2002;14(1):53–60. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(01\)00207-8](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(01)00207-8)
7. Rosman GJ, Martins TJ, Sonnenburg WK, Beavo JA, Ferguson K, Loughney K. Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene.* 1997;191(1):89–95. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(97\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00046-2)
8. Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC. Structure, localization, and regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3). *J Biol Chem.* 1997;272(11):6823–6. <https://doi.org/10.1074/JBC.272.11.6823>
9. Wallace DA, Johnston LA, Huston E, MacMaster D, Houslay TM, Cheung YF, et al. Identification and characterization of PDE4A11, a novel, widely expressed long isoform encoded by the human PDE4A cAMP phosphodiesterase gene. *Mol Pharmacol.* 2005;67(6):1920–34. <https://doi.org/10.1124/MOL.104.009423>
10. Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF. Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;268(2):628–35. <https://doi.org/10.1006/BBRC.2000.2187>
11. Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): Similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res.* 2004;16 Suppl 1:S28–33. <https://doi.org/10.1038/SJ.IJIR.3901212>
12. Glavas NA, Ostenson C, Schaefer JB, Vasta V, Beavo JA. T cell activation up-regulates cyclic nucleotide phosphodiesterases 8A1 and 7A3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(11):6319–24. <https://doi.org/10.1073/PNAS.101131098>
13. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St. Denis SH, Cheng JB. Isolation and characterization of PDE8A, a novel human cAMP-specific phosphodiesterase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246(3):570–7. <https://doi.org/10.1006/BBRC.1998.8684>
14. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St. Denis SH, Cheng JB. Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *J Biol Chem.* 1998;273(25):15559–64. <https://doi.org/10.1074/JBC.273.25.15559>
15. Fujishige K, Kotera J, Michibata H, Yuasa K, Takebayashi SI, Okumura K, et al. Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and GMP (PDE10A). *J Biol Chem.* 1999;274(26):18438–45. <https://doi.org/10.1074/JBC.274.26.18438>
16. Yuasa K, Kanoh Y, Okumura K, Omori K. Genomic organization of the human phosphodiesterase PDE11A gene. Evolutionary relatedness with other PDEs containing GAF domains. *Eur J Biochem.* 2001;268(1):168–78. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1327.2001.01866.X>
17. Andersson KE. PDE5 inhibitors — pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol.* 2018;175(13):2554–65. <https://doi.org/10.1111/BPH.14205>
18. Phillips JE. Inhaled phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors for inflammatory respiratory diseases. *Front Pharmacol.* 2020;11:259. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00259>
19. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
20. Crocetti L, Floresta G, Cilibrizzi A, Giovannoni MP. An overview of PDE4 inhibitors in clinical trials: 2010 to early 2022. *Molecules.* 2022;27(15):4964. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27154964>
21. Beavo J, Francis S, Houslay M, eds. *Cyclic nucleotide phosphodiesterases in health and disease*. Boca Raton: CRC Press; 2007. <https://doi.org/10.1201/9781420020847>
22. Fujishige K, Kotera J, Omori K. Striatum- and testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A. *Eur J Biochem.* 1999;266(3):1118–27. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1327.1999.00963.X>
23. Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K. Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;261(3):551–7. <https://doi.org/10.1006/BBRC.1999.1013>
24. Zagorska A, Partyka A, Bucki A, Gawalskax A, Czopek A, Pawlowski M. Phosphodiesterase 10 inhibitors — novel perspectives for psychiatric and neurodegenerative drug discovery. *Curr Med Chem.* 2018;25(29):3455–81. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180309110629>
25. Macmullen CM, Vick K, Pacifico R, Fallahi-Sichani M, Davis RL. Novel, primate-specific PDE10A isoform highlights gene expression complexity in human striatum with implications on the molecular pathology of bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2016;6(2):e742. <https://doi.org/10.1038/TP.2016.3>
26. Macmullen CM, Fallahi M, Davis RL. Novel PDE10A transcript diversity in the human striatum: Insights into gene complexity, conservation and regulation. *Gene.* 2017;606:17–24. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2016.12.033>

27. Jankowska A, Świerczek A, Wyska E, Gawalska A, Bucki A, Pawłowski M, et al. Advances in discovery of PDE10A inhibitors for CNS-related disorders. Part 1: Overview of the chemical and biological research. *Curr Drug Targets*. 2019;20(1):122–43. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180808105056>
28. Fujishige K, Kotera J, Yuasa K, Omori K. The human phosphodiesterase PDE10A gene genomic organization and evolutionary relatedness with other PDEs containing GAF domains. *Eur J Biochem*. 2000;267(19):5943–51. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01661.x>
29. Seeger TF, Bartlett B, Coskran TM, Culp JS, James LC, Krull DL, et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain. *Brain Res*. 2003;985(2):113–26. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02754-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02754-9)
30. Kawaguchi Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res*. 1997;27(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01134-0](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01134-0)
31. Nishi A, Kuroiwa M, Miller DB, O'Callaghan JP, Bateup HS, Shuto T, et al. Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum. *J Neurosci*. 2008;28(42):10460–71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2518-08.2008>
32. Polli JW, Kincaid RL. Expression of a calmodulin-dependent phosphodiesterase isoform (PDE1B1) correlates with brain regions having extensive dopaminergic innervation. *J Neurosci*. 1994;14(3 Pt 1):1251–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-03-01251.1994>
33. Schülke JP, Brandon NJ. Current understanding of PDE10A in the modulation of basal ganglia circuitry. *Adv Neurobiol*. 2017;17:15–43. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58811-7_2
34. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nat Neurosci*. 2014;17(8):1022–30. <https://doi.org/10.1038/NN.3743>
35. Suzuki K, Harada A, Suzuki H, Miyamoto M, Kimura H. TAK-063, a PDE10A inhibitor with balanced activation of direct and indirect pathways, provides potent antipsychotic-like effects in multiple paradigms. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(9):2252–62. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.20>
36. Megens AHP, Hendrickx HMR, Mahieu MMA, Wellens ALY, de Boer P, Vanhoof G. PDE10A inhibitors stimulate or suppress motor behavior dependent on the relative activation state of the direct and indirect striatal output pathways. *Pharmacol Res Perspect*. 2014;2(4):e00057. <https://doi.org/10.1002/PRP2.57>
37. Niccolini F, Haider S, Reis Marques T, Muhlert N, Tziortzi AC, Searle GE, et al. Altered PDE10A expression detectable early before symptomatic onset in Huntington's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 10):3016–29. <https://doi.org/10.1093/brain/awv214>
38. Höfgen N, Stange H, Schindler R, Lankau HJ, Grunwald C, Langen B, et al. Discovery of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazines as a new class of phosphodiesterase 10A inhibitors. *J Med Chem*. 2010;53(11):4399–411. <https://doi.org/10.1021/JM1002793>
39. Chappie TA, Helal CJ, Hou X. Current landscape of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibition. *J Med Chem*. 2012;55(17):7299–331. <https://doi.org/10.1021/JM3004976>
40. Bauer U, Giordanetto F, Bauer M, O'Mahony G, Johanson KE, Knecht W, et al. Discovery of 4-hydroxy-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile derivatives as novel PDE10A inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(5):1944–8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.046>
41. Das S, Harde RL, Shelke DE, Khairatkar-Joshi N, Bajpai M, Saparya RS, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel polycyclic heteroarene ethers as PDE10A inhibitors: Part I. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(9):2073–8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.054>
42. Kunitomo J, Yoshikawa M, Fushimi M, Kawada A, Quinn JF, Oki H, et al. Discovery of 1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one (TAK-063), a highly potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor. *J Med Chem*. 2014;57(22):9627–43. <https://doi.org/10.1021/JM5013648>
43. Suzuki K, Harada A, Shiraishi E, Kimura H. *In vivo* pharmacological characterization of TAK-063, a potent and selective phosphodiesterase 10A inhibitor with antipsychotic-like activity in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352(3):471–9. <https://doi.org/10.1124/JPET.114.218552>
44. Hu E, Chen N, Bourbeau MP, Harrington PE, Biswas K, Kunz RK, et al. Discovery of clinical candidate 1-(4-(3-(4-(1H-benzod[imidazole-2-carbonyl)phenoxy]pyrazin-2-yl)piperidin-1-yl)ethanone (AMG 579), a potent, selective, and efficacious inhibitor of phosphodiesterase 10A (PDE10A). *J Med Chem*. 2014;57(15):6632–41. <https://doi.org/10.1021/JM500713J>
45. Kehler J, Ritzen A, Langgård M, Petersen SL, Farah MM, Bundgaard C, et al. Triazoloquinazolines as a novel class of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(12):3738–42. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.067>
46. Wagner S, Scheunemann M, Dipper K, Egerland U, Hoefgen N, Steinbach J, et al. Development of highly potent phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors: Synthesis and *in vitro* evaluation of 1,8-dipyridinyl- and 1-pyridinyl-substituted imidazo[1,5-a]quinoxalines. *Eur J Med Chem*. 2016;107:97–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.028>
47. Arakawa K, Maehara S, Yuge N, Ishikawa M, Miyazaki Y, Naba H, et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine] in rats: Potential for the treatment of schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(4):e00241. <https://doi.org/10.1002/PRP2.241>
48. Masilamani GJ, Uthayathas S, Koenig G, Leventhal L, Papa SM. Effects of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor in non-human primates: A therapeutic approach for schizophrenia with improved side effect profile. *Neuropharmacology*. 2016;110(Pt A):449–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.012>
49. Raheem IT, Schreier JD, Fuerst J, Gantert L, Hostetler ED, Huszar S, et al. Discovery of pyrazolopyrimidine phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(1):126–32. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.013>
50. Li YW, Seager MA, Wojcik T, Heman K, Molski TF, Fernandes A, et al. Biochemical and behavioral effects of PDE10A inhibitors: Relationship to target site occupancy. *Neuropharmacology*. 2016;102:121–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.037>
51. Jones PG, Hewitt MC, Campbell JE, Quinton MS, Engel S, Lew R, et al. Pharmacological evaluation of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor in models of antipsychotic activity and cognition. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;135:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.04.017>
52. Burdi DF, Campbell JE, Wang J, Zhao S, Zhong H, Wei J, et al. Evolution and synthesis of novel orally bioavailable inhibitors of PDE10A. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(9):1864–8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.050>
53. Hamaguchi W, Masuda N, Miyamoto S, Kikuchi S, Narazaki F, Shiina Y, et al. Addressing phototoxicity observed in a novel series of biaryl derivatives: Discovery of potent, selective and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor ASP9436. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(13):3351–67. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.052>
54. Layton ME, Kern JC, Hartingh TJ, Shipe WD, Raheem I, Kandebo M, et al. Discovery of MK-8189, a highly potent and selective PDE10A inhibitor for the treatment of schizophrenia. *J Med Chem*. 2023;66(2):1157–71. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.2C01521>
55. Matloka M, Janowska S, Pankiewicz P, Kokhanovska S, Kos T, Hołuj M, et al. A PDE10A inhibitor CPL500036 is a novel agent modulating striatal function devoid of most neuroleptic side-effects. *Front Pharmacol*. 2022;13:999685. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.999685>
56. Camacho Gomez J, Castro Palomino Laria J. Pyrimidine derivatives as phosphodiesterase 10 inhibitors (PDE-10). Patent No. US9447095B2.

57. Koizumi Y, Tanaka Y, Matsumura T, Kadoh Y, Miyoshi H, Hongu M, et al. Discovery of a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivative (MT-3014) as a highly selective PDE10A inhibitor via core structure transformation from the stilbene moiety. *Bioorg Med Chem*. 2019;27(15):3440–50. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.06.021>
58. Takakuwa M, Watanabe Y, Tanaka K, Ishii T, Kagaya K, Taniguchi H, et al. Antipsychotic-like effects of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor T-251 in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;185:172757. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172757>
59. Harada A, Kaushal N, Suzuki K, Nakatani A, Bobkov K, Vekich JA, et al. Balanced activation of striatal output pathways by faster off-rate PDE10A inhibitors elicits not only antipsychotic-like effects but also procognitive effects in rodents. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(2):96–107. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz056>
60. Langen B, Dost R, Egerland U, Stange H, Hoefgen N. Effect of PDE10A inhibitors on MK-801-induced immobility in the forced swim test. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(2):249–59. <https://doi.org/10.1007/S00213-011-2567-Y>
61. Devadiga SJ, Bharate SS. Recent developments in the management of Huntington's disease. *Bioorg Chem*. 2022;120:105642. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105642>
62. Suzuki K, Harada A, Suzuki H, Capuani C, Ugolini A, Corsi M, et al. Combined treatment with a selective PDE10A inhibitor TAK-063 and either haloperidol or olanzapine at subeffective doses produces potent antipsychotic-like effects without affecting plasma prolactin levels and cataleptic responses in rodents. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(1):e00372. <https://doi.org/10.1002/PRP2.372>
63. Megens AHP, Hendrickx HMR, Hens KA, Fonteyn I, Langlois X, Lenaerts I, et al. Pharmacology of JNJ-42314415, a centrally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor: A comparison of PDE10A inhibitors with D2 receptor blockers as potential antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(1):138–54. <https://doi.org/10.1124/JPET.113.211904>
64. Sharma N, Dhiman N, Golani LK, Sharma B. Papaverine ameliorates prenatal alcohol-induced experimental attention deficit hyperactivity disorder by regulating neuronal function, inflammation, and oxidative stress. *Int J Dev Neurosci*. 2021;81(1):71–81. <https://doi.org/10.1002/IDN.10076>
65. Luhach K, Kulkarni GT, Singh VP, Sharma B. Attenuation of neurobehavioural abnormalities by papaverine in prenatal valproic acid rat model of ASD. *Eur J Pharmacol*. 2021;890:173663. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173663>
66. Takakuwa M, Watanabe Y, Saijo T, Murata M, Anabuki J, Tezuka T, et al. Antipsychotic-like effects of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor MT-3014 in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;196:172972. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172972>
67. Smith S, Toolan D, Kandebo M, Vardigan J, Raheem I, Layton ME, et al. Preclinical evaluation of MK-8189: A novel phosphodiesterase 10A inhibitor for the treatment of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2025;392(1):100047. <https://doi.org/10.1124/JPET.124.002347>
68. Shiraishi E, Suzuki K, Harada A, Suzuki N, Kimura H. The phosphodiesterase 10A selective inhibitor TAK-063 improves cognitive functions associated with schizophrenia in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(3):587–95. <https://doi.org/10.1124/JPET.115.230482>
69. Tomimatsu Y, Cash D, Suzuki M, Suzuki K, Bernanos M, Simmons C, et al. TAK-063, a phosphodiesterase 10A inhibitor, modulates neuronal activity in various brain regions in pHMRI and EEG studies with and without ketamine challenge. *Neuroscience*. 2016;339:180–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.006>
70. Das S, Shelke DE, Harde RL, Avhad VB, Khairatkar-Joshi N, Gullapalli S, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel polycyclic heteroarene ethers as PDE10A inhibitors: Part II. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24:3238–42. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.028>
71. Chen L, Chen D, Tang L, Ren J, Chen J, Zhen X, et al. Design and optimization of purine derivatives as *in vivo* active PDE10A inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2017;25(13):3315–29. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.04.019>
72. Harada A, Suzuki K, Kimura H. TAK-063, a novel phosphodiesterase 10A inhibitor, protects from striatal neurodegeneration and ameliorates behavioral deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):75–83. <https://doi.org/10.1124/JPET.116.237388>
73. Smith SM, Uslaner JM, Cox CD, Huszar SL, Cannon CE, Vardigan JD, et al. The novel phosphodiesterase 10A inhibitor THPP-1 has antipsychotic-like effects in rat and improves cognition in rat and rhesus monkey. *Neuropharmacology*. 2013;64:215–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.013>
74. Vardigan JD, Lange HS, Tye SJ, Fox S V., Smith SM, Uslaner JM. Behavioral and qEEG effects of the PDE10A inhibitor THPP-1 in a novel rhesus model of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(13):2441–50. <https://doi.org/10.1007/S00213-016-4290-1>
75. Sukhanov I, Dorotenko A, Fesenko Z, Savchenko A, Efimova EV, Mor MS, et al. Inhibition of PDE10A in a new rat model of severe dopamine depletion suggests new approach to non-dopamine Parkinson's disease therapy. *Biomolecules*. 2023;13(1):9. <https://doi.org/10.3390/Biom13010009>
76. Доротенко АР, Суханов ИМ, Савченко АА, Драволина ОА, Белозерцева ИВ. Толерантность к парадоксальному увеличению двигательной активности, вызванной ингибированием фосфодиэстеразы 10А, на модели гиподопаминергии. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2023;30(4):32–42. Dorotenko AR, Sukhanov IM, Savchenko AA, Dravolina OA, Belozertseva IV. Tolerance to paradoxical increase in motor activity caused by inhibition of phosphodiesterase 10a in a model of hypodopaminergic. *Scientific Notes of the Pavlov University*. 2023;30(4):32–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2023-30-4-32-42>
77. Beck G, Maehara S, Chang PL, Papa SM. A selective phosphodiesterase 10a inhibitor reduces L-dopa-induced dyskinesias in Parkinsonian monkeys. *Mov Disord*. 2018;33(5):805–14. <https://doi.org/10.1002/MDS.27341>
78. Bleickardt CJ, Kazdoba TM, Jones NT, Hunter JC, Hodgson RA. Antagonism of the adenosine A2A receptor attenuates Akathisia-like behavior induced with MP-10 or aripiprazole in a novel non-human primate model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;118:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.030>
79. Giampà C, Laurenti D, Anzilotti S, Bernardi G, Menniti FS, Fusco FR. Inhibition of the striatal specific phosphodiesterase PDE10A ameliorates striatal and cortical pathology in R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*. 2010;5(10):e13417. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0013417>
80. Kim DY, Park JS, Leem YH, Park JE, Kim HS. The potent PDE10A inhibitor MP-10 (PF-2545920) suppresses microglial activation in LPS-induced neuroinflammation and MPTP-induced Parkinson's disease mouse models. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(2):470–82. <https://doi.org/10.1007/S11481-020-09943-6>
81. Arakawa K, Maehara S. Combination of the phosphodiesterase 10A inhibitor, MR1916 with risperidone shows additive antipsychotic-like effects without affecting cognitive enhancement and cataleptic effects in rats. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020;40(2):190–5. <https://doi.org/10.1002/NPR2.12108>
82. Arakawa K, Nakao K, Maehara S. Dopamine D₁ signaling involvement in the effects of the phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 on cognitive function and extrapyramidal side effect in rats. *Behavioural Brain Research*. 2017;317:204–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.043>
83. Redrobe JP, Rasmussen LK, Christoffersen CT, Bundgaard C, Jørgensen M. Characterisation of Lu AF33241: A novel, brain-penetrant, dual inhibitor of phosphodiesterase (PDE) 2A and PDE10A. *Eur J Pharmacol*. 2015;761:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.040>

84. Gentzel RC, Toolan D, Roberts R, Koser AJ, Kandebo M, Hershey J, et al. The PDE10A inhibitor MP-10 and haloperidol produce distinct gene expression profiles in the striatum and influence cataleptic behavior in rodents. *Neuropharmacology*. 2015;99:256–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.024>
85. Logrip ML, Vendruscolo LF, Schlosburg JE, Koob GF, Zorrilla EP. Phosphodiesterase 10A regulates alcohol and saccharin self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1722–31. <https://doi.org/10.1038/NPP.2014.20>
86. Reneerkens OAH, Rutten K, Bollen E, Hage T, Blokland A, Steinbusch HWM, et al. Inhibition of phosphodiesterase type 2 or type 10 reverses object memory deficits induced by scopolamine or MK-801. *Behav Brain Res*. 2013;236(1):16–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.019>
87. Nikiforuk A, Potasiewicz A, Rafa D, Drescher K, Bepalov A, Popik P. The effects of PDE10 inhibition on attentional set-shifting do not depend on the activation of dopamine D₁ receptors. *Behav Pharmacol*. 2016;27(4):331–8. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000201>
88. Wilson L, Brandon N. Emerging biology of PDE10A. *Curr Pharm Des*. 2015;21(3):378–88. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140826114744>
89. Geerts H, Spiros A, Roberts P. Phosphodiesterase 10 inhibitors in clinical development for CNS disorders. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(6):553–60. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1268531>
90. Walling DP, Banerjee A, Dawra V, Boyer S, Schmidt CJ, Demartinis N. Phosphodiesterase 10A inhibitor monotherapy is not an effective treatment of acute schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):575–82. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001128>
91. Demartinis N, Lopez RN, Pickering EH, Schmidt CJ, Gertsik L, Walling DP, et al. A proof-of-concept study evaluating the phosphodiesterase 10A inhibitor PF-02545920 in the adjunctive treatment of suboptimally controlled symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):318–28. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001047>
92. Macek TA, McCue M, Dong X, Hanson E, Goldsmith P, Affinito J, et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-063 in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019;204:289–94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.028>
93. Mukai Y, Lupinacci R, Marder S, Snow-Adami L, Voss T, Smith SM, et al. Effects of PDE10A inhibitor MK-8189 in people with an acute episode of schizophrenia: A randomized proof-of-concept clinical trial. *Schizophr Res*. 2024;270:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.05.019>
94. Delnomdedieu M, Tan Y, Ogden A, Berger Z, Reilmann R. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II efficacy and safety study of the PDE10A inhibitor PF-02545920 in Huntington disease (AMARYLLIS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:A99–100. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-EHDN.266>
95. Hufgard JR, Williams MT, Skelton MR, Grubisha O, Ferreira FM, Sanger H, et al. Phosphodiesterase-1b (Pde1b) knockout mice are resistant to forced swim and tail suspension induced immobility and show upregulation of PDE10A. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(12):1803–13. <https://doi.org/10.1007/S00213-017-4587-8>

Дополнительная информация. Перевод таблиц 1, 3, 4, 5 на английский язык размещен на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.М. Суханов – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка заключения и утверждение окончательного варианта рукописи; А.Р. Доротенко, А.А. Савченко, М.А. Тур – сбор и анализ данных литературы по доклиническим исследованиям; Г.В. Искаревский – анализ данных литературы, подготовка рисунка и таблиц; А.С. Улитина – написание разделов рукописи о молекулярных механизмах действия фосфодиэстеразы.

Благодарности. Авторы глубоко признательны д-ру хим. наук Владимиру Владимировичу Шаройко за помощь в определении химических названий соединений.

Additional information. Tables 1, 3, 4, and 5 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ilya M. Sukhanov conceptualised the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Artem R. Dorotenko, Artem A. Savchenko, and Margarita A. Tur searched and analysed literature on preclinical studies. Grigori V. Iskarevskii analysed literature data and prepared the figure and tables. Anna S. Ulitina drafted the sections of the manuscript on the molecular mechanisms of phosphodiesterases.

Acknowledgements. The authors are deeply grateful to Vladimir V. Sharoyko, Dr. Sci. (Chem.), for assistance with the chemical nomenclature.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Доротенко Артем Романович / Artem R. Dorotenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>

Суханов Илья Михайлович, д-р мед. наук / Ilya M. Sukhanov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9251-9923>

Искаревский Григорий Вячеславович / Grigori V. Iskarevskii

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9985-0286>

Улитина Анна Сергеевна, канд. мед. наук / Anna S. Ulitina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Савченко Артем Алексеевич / Artem A. Savchenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5851-9102>

Тур Маргарита Алексеевна / Margarita A. Tur

Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57190949656>

Поступила 30.11.2024

После доработки 14.01.2025

Принята к публикации 11.02.2025

Online first 18.03.2025

Received 30 November 2024

Revised 14 January 2025

Accepted 11 February 2025

Online first 18 March 2025