



© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.89 : 616-009.2] : 577.152.3
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-32-42

А. Р. Доротенко, И. М. Суханов*, А. А. Савченко, О. А. Драволина, И. В. Белозерцева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ПАРАДОКСАЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ, ВЫЗВАННОМУ ИНГИБИРОВАНИЕМ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А, НА МОДЕЛИ ГИПОДОФАМИНЕРГИИ

Поступила в редакцию 14.11.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь в циклических нуклеотидах. ФДЭ10А в основном представлена в среднеразмерных шипиковых нейронах стриатума. Функционально ингибирование ФДЭ10А имитирует действие агонистов D1-подобных и антагонистов D2-подобных дофаминовых рецепторов, одновременно модулируя «прямой» и «непрямой» стриато-таламо-кортикальные пути мозга. К настоящему моменту охарактеризованы преимущественно эффекты ингибирования ФДЭ10А, воспроизводящие угнетающее двигательную активность действие антагонистов D2-подобных дофаминовых рецепторов.

Цель — оценка стимулирующего двигательную активность действия ингибиторов ФДЭ10А, а также возможного развития толерантности к данным эффектам при их повторном введении.

Методы и материалы. Гиподопаминергическое состояние у самцов крыс стока Wistar моделировали введением ингибитора VMAT2 тетрабеназина (3 мг/кг). Эффекты селективных ингибиторов ФДЭ10А, MP-10 (0,3 — 5 мг/кг) и RO5545965 (0,1 — 0,9 мг/кг) на двигательную активность крыс оценивали при однократном и повторном введении (5 и 10 дней).

Результаты. Выключение ФДЭ10А дозозависимо стимулировало двигательную активность крыс после введения тетрабеназина. Однако повторное введение ингибиторов ФДЭ10А сопровождалось развитием толерантности к их парадоксальному стимулирующему действию.

Заключение. Развитие толерантности может ограничивать потенциальное клиническое использование ингибиторов ФДЭ10А с целью коррекции гиподопаминергических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона. Необходимы исследования молекулярных механизмов данного явления.

Ключевые слова: ингибиторы ФДЭ10А, болезнь Паркинсона, гиподопаминергия, двигательная активность, крысы Wistar

Для цитирования: Доротенко А. Р., Суханов И. М., Савченко А. А., Драволина О. А., Белозерцева И. В. Толерантность к парадоксальному увеличению двигательной активности, вызванному ингибированием фосфодиэстеразы 10А, на модели гиподопаминергии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):32–42. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-32-42.

* **Автор для связи:** Илья Михайлович Суханов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

Artem R. Dorotenko, Ilya M. Sukhanov*, Artem A. Savchenko, Olga A. Dravolina, Irina V. Belozertseva

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

TOLERANCE TO PARADOXICAL INCREASE IN MOTOR ACTIVITY CAUSED BY INHIBITION OF PHOSPHODIESTERASE 10A IN A MODEL OF HYPODOPAMINERGY

Received 14.11.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Introduction. Phosphodiesterases (PDEs) are a group of enzymes that hydrolyze the phosphodiester bond in cyclic nucleotides. PDE10A is mainly present in the medium-sized spiny neurons of the striatum. Functionally, PDE10A inhibition

imitates the effect of D1-like agonists and D2-like dopamine receptor antagonists, and simultaneously modulating “direct” and “indirect” striato-thalamo-cortical brain pathway. To date, the effects of PDE10A inhibition have been characterized mainly, reproducing the inhibitory motor activity of D2-like dopamine receptor antagonists.

The **objective** was to evaluate the stimulating motor activity of the effect of PDE10A inhibitors, as well as the possible development of tolerance to these effects when they are re-administered.

Methods and materials. The hypodopaminergic state in male Wistar stock rats was modeled by administration of the VMAT2 inhibitor tetrabenazine (3 mg/kg). The effects of selective inhibitors PDE10A, MP-10 (0.3 – 5 mg/kg) and RO5545965 (0.1 – 0.9 mg/kg), on the motor activity of rats were evaluated with single and repeated administration (5 and 10 days).

Results. Switching off PDE10A dose-dependently stimulated the motor activity of rats after administration of tetrabenazine. However, repeated administration of PDE10A inhibitors was accompanied by the development of tolerance to their paradoxical stimulating effect.

Conclusion. The development of tolerance may limit the potential clinical use of PDE10A inhibitors to correct hypodopaminergic symptoms in patients with Parkinson's disease. It is necessary to study the molecular mechanism of this phenomenon.

Keywords: PDE10A inhibitors, Parkinson's disease, hypodopaminergy, motor activity, Wistar rats

For citation: Dorotenko A. R., Sukhanov I. M., Savchenko A. A., Dravolina O. A., Belozertseva I. V. Tolerance to paradoxical increase in motor activity caused by inhibition of phosphodiesterase 10A in a model of hypodopaminergy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):32 – 42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-32-42.

* **Corresponding author:** Ilya M. Sukhanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com .

ВВЕДЕНИЕ

В стриатуме существуют 2 популяции средне-размерных шипиковых нейронов (medium-sized spiny neurons, MSNs), дающих начало «прямому» и «непрямому» стриато-таламо-кортикальным путям, которые играют важную роль в регуляции движений и ряда других функций мозга [1 – 5]. Работа этих нейрональных путей характеризуется сложным взаимодействием. Так, например, считается, что совместное функционирование обоих необходимо для инициации движения [6 – 9], нарушения которой характерны для болезни Паркинсона.

MSNs принято разделять на 2 популяции в зависимости от преимущественно экспрессируемого типа дофаминовых рецепторов – D1- или D2-подобные (D1R и D2R соответственно). D1R-экспрессирующие MSNs являются частью «прямого» пути [5, 10]. Активация D1R приводит к увеличению концентрации вторичного посредника цАМФ внутри нейронов. В то время как активация D2R, находящаяся главным образом на MSNs, которые дают начало «непрямому» пути, опосредует обратный эффект [5, 10].

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – группа ферментов, катализирующих гидролиз фосфодиэфирной связи в циклических нуклеотидах (цАМФ и цГМФ) и благодаря этому играющих важную роль в регулировании процессов внутриклеточной передачи сигнала. У млекопитающих выделяют 24 подтипа ФДЭ, которые сгруппированы в 11 типов [11]. Уникальная особенность данных ферментов – ткане- и даже клеткоспецифичный профиль экспрессии, что открывает огромный простор для фармакологических воздействий [12]. Так, ФДЭ10А преимущественно представлена в MSNs [3, 13 – 17]. К настоящему моменту имеются данные о нескольких высокоселективных и эффективных ингибиторах ФДЭ10А [18], часть которых проходит клинические испытания [19 – 23]. Принимая во внимание паттерн экспрессии ФДЭ10А, блокирование дан-

ного фермента должно на функциональном уровне имитировать действие D1R агонистов и D2R антагонистов. На практике, однако, преимущественно изучали D2R-антагонист-подобное действие, что обусловлено интересом фармакологических компаний к созданию новых антипсихотических препаратов. Тем не менее, антипсихотическое действие до сих пор не подтверждено клинически, хотя обнаружена способность ингибиторов ФДЭ10А вызывать дистонию и акатизию. Эти нежелательные явления в большинстве случаев появляются вскоре после начала терапии и довольно быстро проходят, что дает основания предполагать развитие толерантности. Действительно, при подборе дозы ингибиторов ФДЭ10А этих нежелательных явлений можно избежать [19]. Патфизиологические механизмы дистонии и акатизии не изучены, однако предполагают, что они могут быть связаны с активацией внутриклеточной передачи информации в D1R-экспрессирующих MSNs.

D1R-агонист-подобные эффекты ингибиторов ФДЭ10А заслужили ощутимо меньше внимания исследователей, чем D2R-антагонист-подобные. Нам известны всего две работы, в которых показано, что блокада данного фермента может приводить к уменьшению выраженности каталепсии и гипокинезии на моделях гиподофаминергии у грызунов [24, 25]. При этом важно отметить, что в этих исследованиях не оценивали сохранность D1R-агонист-подобных эффектов при повторном введении ингибиторов ФДЭ10А.

Таким образом, **цели** настоящего исследования: 1) подтвердить стимулирующее эффекты ингибиторов ФДЭ10А; 2) оценить возможность развития толерантности к данным эффектам.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лабораторные животные. Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar (возраст – 2 – 4 месяца, масса – более 200 г в начале

Дизайн серий экспериментов по оценке эффектов ингибиторов ФДЭ10А на двигательную активность крыс через 30 мин после введения ТБЗ в дозе 3 мг/кг

Design of a series of experiments to evaluate the effects of PDE10A inhibitors on the motor activity of rats 30 minutes after administration of TBZ at a dose of 3 mg/kg

№	Вещество	Доза, мг/кг	Длительность введения	№ ¹	Рандомизация	Предрегистрация ²
1. Оценка «острого» эффекта						
1	MP-10	0	1	12	Простая	—
		1		12		
		3		12		
		5		12		
2	RO5545965	0		9	РСТЕ0000182	
		0,1		9		
		0,3		9		
		0,9		9		
2. Сравнительная оценка эффектов повторного введения						
3	RO5545965	0	10	25	Простая	РСТЕ0000218
		0,9	1 ³	25(23)		
		0,9	10	25(24)		
4	MP-10	0	10	28	Блочная	РСТЕ0000244
		3	1 ³	28		
		3	10	28		

Примечание: ¹ — в скобках дано итоговое количество животных, показатели двигательной активности которых были использованы для статистической обработки (исключение животных происходило по техническим причинам); ² — для повышения «прозрачности» экспериментов их протоколы были предварительно зарегистрированы на интернет-платформе Preclinicaltrials.eu; ³ — перед введением ингибиторов ФДЭ10А крысы в течение 9 дней получали растворитель.

экспериментов) из локальной колонии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана. Крыс содержали в группах однополых сиблингов по 3–5 особей в прозрачных клетках TIV (Tecniplast, Италия) в условиях контролируемой влажности воздуха ($50 \pm 20\%$) и температуры ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) со свободным доступом к пище (ПК 120-1; ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия) и фильтрованной (АКВА-ФОР, Санкт-Петербург, Россия) водопроводной воде. В качестве подстилочного материала использовали кукурузный наполнитель (ООО «Золотой початок», г. Воронеж, Россия). Основания клеток, подстилочный материал и бутылочки с водой меняли как минимум раз в неделю. Исследование проводили во время светлой фазы автоматически поддерживаемого фоторежима (12 часов день: 12 часов ночь; включение света — 9:00). Экспериментальные процедуры были одобрены комиссией ПСПбГМУ по содержанию и использованию животных (Протокол # 100_ИФ1_012017/3_900).

Вещества. Тетрабеназин — (SS,RR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидропиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (ТБЗ; Biosynth Carbosynth, Швейцария; CAS #:58-46-8) — ингибитор везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа (VMAT2). ТБЗ растворяли в подкисленном 0,1N HCl (pH≈3) 0,9 % растворе NaCl и вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозе 3 мг/кг (объем введения — 2 мл/кг) за 30 мин до теста.

Для блокирования ФДЭ10А использовали MP-10 (2-[[4-(1-метил-4-пиридин-4-илпразол-3-ил)феноксид]метил]хинолин; Sun-Shine Chem, КНР; CAS #: 898562-94-2) или RO5545965 (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария). Растворы соединений готовили ежедневно, в качестве растворителя использовали водный раствор Tween 80 (ООО «Аркона СПб», Санкт-Петербург, Россия): 10 % для MP-10 или 0,3 % для RO5545965. MP-10 вводили в/б, RO5545965 — внутрижелудочно в объеме 1 мл/кг за 90 мин до начала экспериментальной сессии.

Экспериментальная установка. Двигательную активность крыс оценивали в автоматизированной установке «Актометр» (ИЭМ, Санкт-Петербург, Россия), состоящей из двух сетов по 5 боксов ($25 \times 35,5 \times 34$ см) с прозрачными оргстеклянными стенками и непрозрачным дном. Каждый сет был размещен в звукоизоляционной камере с принудительной приточной вентиляцией и подсветкой (30–40 лк). Установка была подключена к компьютеру через интерфейс и контролируется программой MED-PC (MED Associates, Inc., East Fairfield, Вермонт, США). В течение 60 мин регистрировали число последовательных пересечений инфракрасных фотодатчиков, расположенных на высоте 5 см (для оценки горизонтальной активности) и 14 см (для оценки вертикальной активности) от основания бокса.

Дизайн экспериментов. При разработке дизайна экспериментов (таблица) по оценке (1) «острого»

эффекта и (2) эффектов повторного введения МР-10 и RO5545965 на двигательную гипоактивность крыс через 30 мин после введения ТБЗ (3 мг/кг) учтены данные пилотных экспериментов, позволившие рассчитать количество животных в группе, необходимое для выявления эффекта веществ, а также подобрать: дозы (1 серия экспериментов) и длительность введения (2 серия экспериментов) ингибиторов ФДЭ10А.

Все исследования проведены с использованием независимых групп животных и «ослепления» экспериментатора.

Однократное введение ингибиторов ФДЭ10А (1 серия экспериментов). Цель экспериментов – оценка стимулирующего действия однократного введения МР-10 (1 – 5 мг/кг) и RO5545965 (0,1 – 0,9 мг/кг) на двигательную активность крыс, подавленную действием ТБЗ (3 мг/кг), и определение эффективной дозы.

Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А (2 серия экспериментов). Цель экспериментов – оценка развития толерантности к стимулирующим эффектам ингибиторов ФДЭ10А (длительность введения – 10 дней; 0,9 мг/кг для RO 5545965; 3 мг/кг для МР-10) на двигательную активность, подавленную ТБЗ (3 мг/кг). В качестве контрольных групп использовали крыс, получавших перед тестом растворитель в течение 10 дней (контроль «норма») или растворитель в течение 9 дней и ингибитор ФДЭ10А в день теста (контроль «острый эффект»).

Определение размера выборки для выявления желаемого эффекта. По результатам пилотных экспериментов для 1 серии экспериментов (данные не представлены) выполнен расчет размера выборки на основе результатов однофакторного дисперсионного анализа с использованием программы G*Power 3.1 (Университет им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия): при $\alpha = 0,01$ и $\beta = 0,8$ требуемый размер выборки составил 12 крыс/группа; при $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,8$ – 9 крыс/группа.

Перед выполнением 2 серии экспериментов с повторным введением ингибиторов ФДЭ10А (эксперименты 3 и 4) размер выборки определяли с помощью средств, созданных на языке программирования R, по данным 1 серии экспериментов. В связи с отсутствием опубликованных свидетельств развития сенситизации к действию ингибиторов ФДЭ10А, использовали односторонние статистические критерии. При $\alpha = 0,025$ и $\beta = 0,8$ требуемый размер выборки составил 25 крыс/группа. По данным пилотного исследования с 5-дневным введением МР-10 определили, что при $\alpha = 0,025$ и $\beta = 0,8$ для выявления желаемого эффекта необходима 41 крыса/группа. Хотя в этом случае при $N = 25$ для каждой группы мощность выборки не превышала 0,59, было принято решение (с учетом удвоенной длительности введения – 10 дней vs 5 дней) использовать как минимум 25 крыс для каждой группы.

Рандомизация и ослепление. Для простой рандомизации применяли функцию «РАНД» в Google таблицах; блочную рандомизацию (эксперимент 4) проводили с использованием пакета Psych (<https://CRAN.R-project.org/package=psych>), созданного на языке программирования R.

Методы статистического анализа результатов. Результаты экспериментов обрабатывали с помощью пакетов статистических программ SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc., Сан-Хосе, Калифорния, США) и SPSS 21.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Для анализа показателей двигательной активности использовали непараметрические методы: тест Краскела – Уоллиса и смешанную модель дисперсионного анализа после рангового преобразования. Межгрупповые сравнения (тесты Даннетта, Тьюки и Бонферрони) проводили только при условии, что значимый результат выявлен статистическими методами, перечисленными выше. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Однократное введение ингибиторов ФДЭ10А (1 серия экспериментов). Действие МР-10 (1 – 5 мг/кг) сопровождалось дозозависимым повышением двигательной активности крыс, подавленной введением ТБЗ в дозе 3 мг/кг. Тест Краскела – Уоллиса выявил статистически значимый эффект фактора «Доза» ($N = 11,9$, $df = 3$, $P = 0,008$). Результаты межгрупповых сравнений (тест Даннетта) показали значимое увеличение двигательной активности крыс после введения МР-10 в дозах 3 и 5 мг/кг (рис. 1, левая панель). Аналогичным образом действие RO5545965 (0,03 – 0,9 мг/кг; рис. 1, правая панель) характеризовалось дозозависимым увеличением подавленной ТБЗ двигательной активности (фактор «Доза»: $N = 14,2$, $df = 3$, $P = 0,003$). Тест Даннетта выявил значимое повышение двигательной активности в самой высокой из протестированных доз RO5545965 (0,9 мг/кг).

На основании полученных данных были выбраны дозы ингибиторов ФДЭ10А для оценки эффектов их повторного введения: 3 мг/кг для МР-10 и 0,9 мг/кг для RO5545965.

Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А (2 серия экспериментов). Перед этой серией экспериментов было проведено пилотное исследование, в котором сравнили эффекты МР-10 (3 мг/кг) после предшествующего введения в течение 4 дней растворителя или однократно МР-10 в той же дозе. Подобно тому, как было показано ранее в эксперименте 1, однократное введение МР-10 (3 мг/кг) приводило к увеличению уровня двигательной активности, подавленной введением ТБЗ (рис. 2, верхняя левая панель; тест Краскела – Уоллиса: $N = 15,8$, $df = 2$, $P < 0,001$). Этот эффект МР-10 был менее выражен у животных, которые до теста

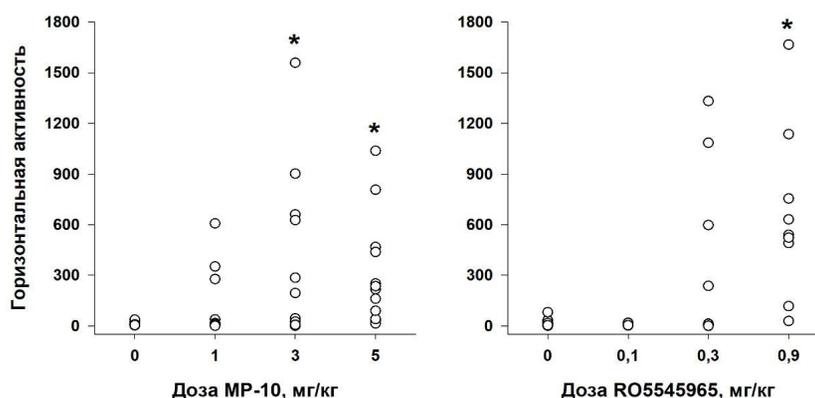


Рис. 1. Влияние однократного введения ингибиторов ФДЭ10А на горизонтальную двигательную активность крыс через 30 мин после введения ТБЗ в дозе 3 мг/кг: МР-10 (левая панель; $n = 9$) и РО5545965 (правая панель; $n = 12$). Данные представлены в виде отдельных точек, отражающих индивидуальные показатели горизонтальной двигательной активности за время теста. * – $P < 0,05$ (тест Даннетта) vs. «контроль» («0» – растворитель)

Fig. 1. The effect of single administration of PDE10A inhibitors on the horizontal motor activity of rats 30 minutes after administration of TBZ at a dose of 3 mg/kg: MR-10 (left panel; $n = 9$) and RO5545965 (right panel; $n = 12$). The data are presented as separate points reflecting individual indicators of horizontal motor activity during the test. * – $P < 0.05$ (Dunnett's test) vs. «control» («0» – solvent)

получили 4 инъекции ингибитора ФДЭ10А (тест Тьюки: однократно МР-10 vs Растворитель – $P < 0,05$; повторно МР-10 vs Растворитель – *n. s.*). При анализе временной динамики эффекта обнаружили, что в первые 10 мин теста крысы, получившие МР-10 как однократно, так и повторно, демонстрировали приблизительно одинаковый уровень двигательной активности (рис. 2, верхняя правая панель). Однако далее действие ингибитора ФДЭ10А ослабевало в случае, когда животные получали МР-10 повторно. Дисперсионный анализ показал значимое влияние факторов «Группа» ($F(2,29) = 14,6$, $P < 0,001$), «Время» ($F(11,49) = 21,2$, $P < 0,001$), а также их взаимодействия ($F(22,49) = 2,2$, $P = 0,01$).

В экспериментах 3 и 4 также наблюдали уменьшение стимулирующего действия РО5545965 (0,9 ФДЭ10А с помощью ТР-10 мг/кг) и МР-10 (3 мг/кг) на подавленную ТБЗ двигательную активность крыс в результате повторного введения ингибиторов ФДЭ10А в течение 10 дней (рис. 2, средние и нижние левые панели; тест Краскела – Уоллиса – РО5545965: $H = 15,7$, $df = 2$, $P < 0,001$ и МР-10: $H = 23,3$, $df = 2$, $P < 0,001$). Динамика изменений двигательной активности крыс при введении РО5545965 после предшествующего повторного введения в той же дозе характеризовалась ослаблением стимулирующего действия ингибитора ФДЭ10А во второй половине теста (фактор «Группа»: $F(2,68) = 25,7$, $P < 0,001$; фактор «Время»: $F(11,98) = 8,45$, $P < 0,001$; взаимодействие факторов «Группа» × «Время»: $F(22,98) = 2,0$, $P = 0,01$; рис. 2, нижняя правая панель). Толерантность к действию МР-10 при условии более длительного предшествующего введения (9 дней vs. 4 дня в пилотном эксперименте к данной серии) была уже настоль-

ко сильна, что уровень двигательной активности животных этой группы не отличался от такового животных контрольной группы, которым вводили растворитель (фактор «Группа»: $F(2,81) = 25,8$, $P < 0,001$; фактор «Время»: $F(11,134) = 17,7$, $P < 0,001$; взаимодействие факторов «Группа» × «Время»: $F(22,134) = 2,2$, $P = 0,003$; рис. 2, средняя правая панель).

Результаты настоящего исследования подтверждают, что в условиях снижения дофаминергической нейротрансдукции (введение ТБЗ в дозе 3 мг/кг) фармакологическое ингибирование ФДЭ10А сопровождается парадоксальным дозозависимым стимулирующим действием на двигательную активность. Данный эффект МР-10 и РО5545965, однако, снижается при повторном, пяти- или десятидневном введении.

Парадоксальное стимулирующее действие ингибиторов ФДЭ10А на подавленную ТБЗ двигательную активность. Угнетающее действие ингибиторов ФДЭ10А на двигательную активность и их седативные эффекты хорошо известны. Так, например, фармакологическая блокада ФДЭ10А с помощью ТР-10 и PDM-042 приводит к заметному уменьшению спонтанной двигательной активности грызунов [22, 26]. Более того, введение веществ с таким механизмом действия способно снижать двигательную гиперактивность, вызванную блокаторами дофаминавого транспортера (например, амфетамином [24] и метамфетамином [27]) или антагонистами глутаматных рецепторов NMDA-подтипа (например, МК-801 [28]; фенциклидина [29]). Такие результаты полностью соответствуют предположению, что вещества-ингибиторы ФДЭ10А на поведенческом уровне имитируют эффекты D2R-антагонистов. Действительно, хотя фармакологи-

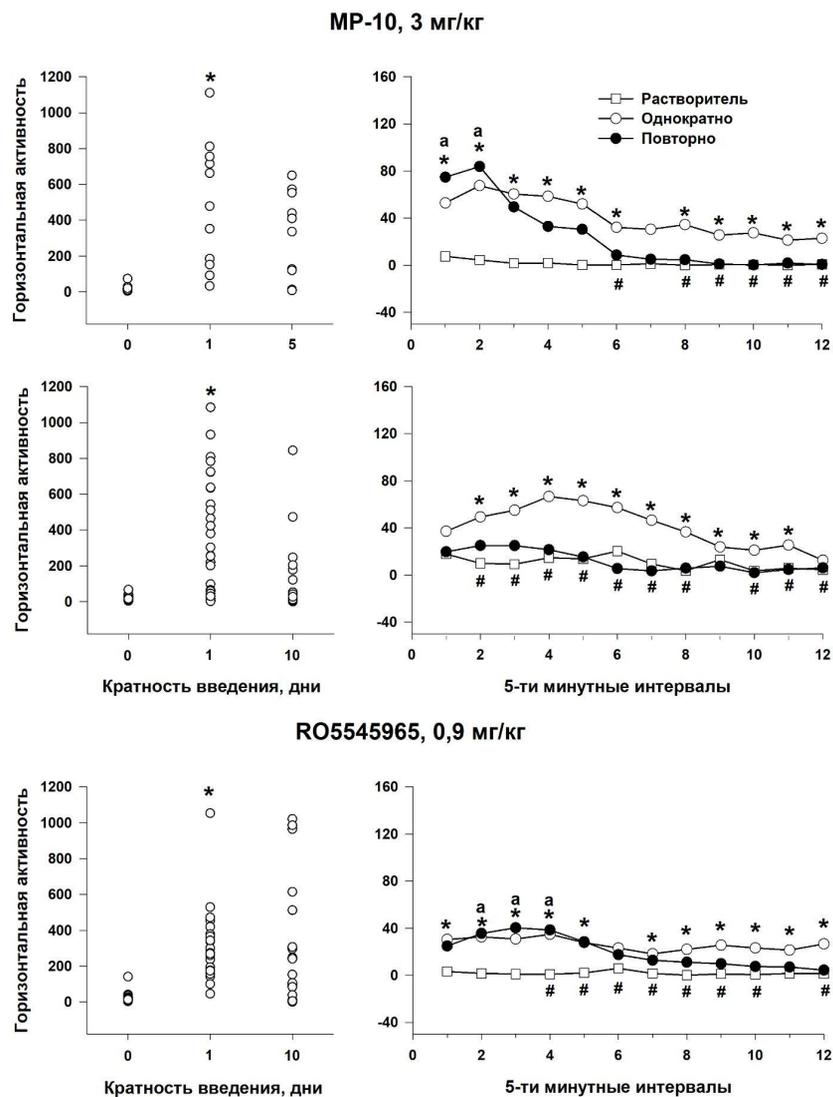


Рис. 2. Влияние повторного введения ингибиторов ФДЭ10А (MP-10 – 3 мг/кг; RO5545965 – 0,9 мг/кг) на горизонтальную двигательную активность крыс через 30 мин после введения ТБЗ в дозе 3 мг/кг. Данные представлены в виде отдельных точек, отражающих индивидуальные показатели горизонтальной двигательной активности за время теста (панели слева), либо (панели справа) как среднее значение этого показателя в 5-минутные интервалы теста для каждой из групп. * – $P < 0,05$ (панели слева: тест Тьюки; панели справа: тест Бонферрони) «однократное введение» vs. «растворитель»; a – $P < 0,05$ (тест Бонферрони) «повторное введения» vs. «растворитель»; # – $P < 0,05$ (тест Бонферрони) «повторное введение» vs. «однократное введение»

Fig. 2. The effect of repeated administration of PDE10A inhibitors (MP-10 – 3 mg/kg; RO5545965 – 0.9 mg/kg) on the horizontal motor activity of rats 30 minutes after administration of TBZ at a dose of 3 mg/kg. The data are presented as separate points reflecting individual indicators of horizontal motor activity during the test (panels on the left), or (panels on the right) as the average value of this indicator in the 5-minute intervals of the test for each of the groups. * – $P < 0.05$ (panels on the left: Tukey test; panels on the right: Bonferroni test) «single administration» vs. «solvent»; a – $P < 0.05$ (Bonferroni test) «repeated administration» vs. «solvent»; # – $P < 0.05$ (Bonferroni test) «repeated administration» vs. «single introduction»

ческое выключение этого фермента сопровождается повышением чувствительности к деполяризующей стимуляции обеих популяций MSNs [30, 31], этот эффект, как кажется, более выражен в стриопаллидарных нейронах именно «непрямого» пути [1, 31], что можно объяснить большей аффинностью дофамина к D2R [32, 33]. Таким образом, проявляющиеся двигательной активацией эффек-

ты выключения ФДЭ10А в D1R-экспрессирующих MSNs могут наблюдаться только в условиях пониженной дофаминергической нейротрансмиссии, когда ингибирующее действие этого нейромедиатора на клетки «непрямого» пути минимально или полностью отсутствует.

В настоящей работе для моделирования гиподофаминергического состояния использовали

ингибитор VMAT2 ТБЗ. Введение как МР-10, так и RO5545965 сопровождалось дозозависимым повышением двигательной активности крыс, сниженной вследствие введения ТБЗ. Полученные данные находятся в строгом соответствии с результатами, полученными в компании Janssen Pharmaceutica [24]. В этой работе введение ряда ингибиторов ФДЭ10А, включая JNJ-42314415, МР-10, ТР-10 и PQ-10, уменьшало двигательную гипоактивность, вызванную Ro-4-1284 (блокатором VMAT2), галоперидолом (D2R-антагонистом) и SCH-23390 (D1R-антагонистом). Также результаты настоящего исследования подтверждают данные, полученные нами ранее с использованием генетико-фармакологической модели гиподофаминергических состояний (генетически модифицированные крысы без дофаминового транспортера с выключенным синтезом дофамина *de novo* благодаря действию ингибитора тирозингидроксилазы альфа-метил-пара-тирозина [34].

Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А сопровождается развитием толерантности к их стимулирующему действию на подавленную ТБЗ двигательную активность. Снижение клинической эффективности — серьезная проблема фармакологической терапии болезни Паркинсона, предполагающей хроническое введение дофаминомиметиков, главным образом, леводопы [35]. Частично это связано с развитием толерантности к стимулирующему действию противопаркинсонических агентов на двигательную активность [36, 37]. Безусловно, данная проблема влияет и на разработку новых средств фармакоррекции. Например, селективные D1R-агонисты обладают ярким противопаркинсоническим действием при однократном введении, показанном и в экспериментальных на лабораторных животных, и в клинических исследованиях на людях [38–41]. Однако известно, что клиническое применение этих препаратов ограничено из-за развития толерантности к их стимулирующему действию на двигательную активность [39].

В соответствии с результатами настоящего исследования повторное введение МР-10 и RO5545965 сопровождается снижением действия ингибиторов ФДЭ10А, стимулирующих двигательную гипоактивность, обусловленную введением ТБЗ. Уже десятидневного введения было достаточно для появления выраженной толерантности. Стоит отметить, что обнаруженная толерантность, по-видимому, развивалась к эффектам, связанным с активацией аденилатциклазной системы внутриклеточных вторичных посредников в D1R-, но не в D2R-экспрессирующих MSNs. Так, например, нам не удалось обнаружить снижение угнетающего действия МР-10 (3 мг/кг/день в течение 8 дней) на оперантное поведение, используя метод оценки «толерантности к задержке подкрепления» (А. Доротенко и И. Суханов, неопубликованные результаты).

Необходимо отметить, что молекулярные механизмы обнаруженной толерантности на сегодняшний день неизвестны, но можно предположить их связь с повышением экспрессии других стриарных изоформ ФДЭ (например, ФДЭ1, ФДЭ2 и ФДЭ4) [42]. Более того, опубликованы экспериментальные результаты, свидетельствующие о том, что профиль экспрессии ФДЭ в стриатуме в определенных условиях может меняться. Например, увеличение экспрессии ФДЭ10А выявлено у генетически модифицированных мышей, нокаутных по гену ФДЭ1В [43].

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе экспериментов данные подтверждают результаты предшествующих исследований о парадоксальном повышении двигательной активности крыс с гиподофаминергией вследствие выключения ФДЭ10А. Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А приводит к развитию толерантности к их стимулирующему действию, которая схожа с описанной ранее для D1R-агонистов. Выявленная в экспериментальных исследованиях толерантность может стать причиной ограничения клинического использования ингибиторов ФДЭ10А для лечения болезни Паркинсона. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов данного явления.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Авторы глубоко признательны д.м.н. Антону Юрьевичу Беспалову за поддержку и плодотворное обсуждение экспериментов в ходе их планирования, выполнения, обработки данных и интерпретации результатов; к. б. н. Елене Владимировне Вербицкой (зав. лабораторией биомедицинской статистики Института фармакологии им. А. В. Вальдмана) за консультации по выбору методов статистической обработки; Dr. Kuresh Youdim и Dr Eric Prinssen (F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Швейцария) за предоставление субстанции RO5545965; Салиму Хасановичу Тарчокову и Никите Сергеевичу Бортникову за техническую помощь в выполнении ряда тестов.

Acknowledgements

The authors are deeply grateful to Anton Iurievich Bespalov, Dr. of Sci. (Med.), for the support and productive discussion of experiments during their planning, execution, data processing and interpretation of results; Elena Vladimirovna Verbitskaia, Cand. of Sci. (Biol.), (Head of the Laboratory of Biomedical Statistics at the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman) for advice on the choice of statistical processing methods; Dr. Kuresh Youdim and Dr. Eric Prinssen (F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Switzerland) for providing the substance RO5545965; Salim Hasanovich Tarchokov and Nikita Sergeevich Bortnikov for technical assistance in performing a number of tests.

Финансирование

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

Financing

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project № 23-25-00158).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bateup H. S., Svenningsson P., Kuroiwa M. et al. Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs // *Nat. Neurosci.* – 2008. – Vol. 11. – P. 932–939. DOI: 10.1038/nn.2153.
2. Gerfen C. R., Surmeier D. J. Modulation of striatal projection systems by dopamine // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 34. – P. 441–66. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113641.
3. Heiman M., Schaefer A., Gong S. et al. A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types // *Cell.* – 2008. – Vol. 135. – P. 738–48. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.028.
4. Tritsch N. X., Sabatini B. L. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum // *Neuron.* – 2012. – Vol. 76. – P. 33–50. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.023.
5. Valjent E., Bertran-Gonzalez J., Hervé D. et al. Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice // *Trends Neurosci.* – 2009. – Vol. 32. – P. 538–547. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.005.
6. Calabresi P., Picconi B., Tozzi A. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal // *Nat. Neurosci.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1022–1030. DOI: 10.1038/nn.3743.
7. Cui G., Jun S. B., Jin X. et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation // *Nature.* – 2013. – Vol. 494. – P. 238–242. DOI: 10.1038/nature11846.
8. Friend D. M., Kravitz, A. V. Working together: Basal ganglia pathways in action selection // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – P. 301–303. DOI: 10.1016/j.tins.2014.04.004.
9. Jin X., Tecuapetla F., Costa R. M. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences // *Nat. Neurosci.* – 2014. – Vol. 17. – P. 423–430. DOI: 10.1038/nn.3632.
10. Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C. et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science.* – 1990. – Vol. 250. – P. 1429–1432. DOI: 10.1126/science.2147780.
11. Bolger G. B. The PDE-opathies: diverse phenotypes produced by a functionally related multigene family // *Trends Genet.* – 2021. – Vol. 37. – P. 669–681. DOI: 10.1016/j.tig.2021.03.002.
12. Baillie G. S., Tejada G. S., Kelly M. P. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18. – P. 770–796. DOI: 10.1038/s41573-019-0033-4.

13. Coskran T. M., Morton D., Menniti F. S. et al. Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species // *J. Histochem. Cytochem.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1205–1213. DOI: 10.1369/jhc.6A6930.2006.

14. Kelly M. P., Adamowicz W., Bove S. et al. Select 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases exhibit altered expression in the aged rodent brain // *Cell. Signal.* – 2014. – Vol. 26. – P. 383–397. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.10.007.

15. Lakics V., Karran E. H., Boess F. G. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues // *Neuropharmacology.* – 2010. – P. 59. – P. 367–374. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.004.

16. Seeger T. F., Bartlett B., Coskran T. M. et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 985. – P. 113–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(03)02754-9.

17. Xie Z., Adamowicz W. O., Eldred W. D. et al. Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 139. – P. 597–607. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.042.

18. García A. M., Redondo M., Martínez A., Gil C. Phosphodiesterase 10 inhibitors: New disease modifying drugs for Parkinson's disease? // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1171–1187. DOI: 10.2174/0929867321666131228221749.

19. DeMartini N., Lopez R. N., Pickering E. H. 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. – Vol. 39. – P. 318–328. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001047.

20. Kehler J., Nielsen J. PDE10A inhibitors: Novel therapeutic drugs for schizophrenia // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17. – P. 137–150. DOI: 10.2174/138161211795049624.

21. Macek T. A., McCue M., Dong X. 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. – Vol. 204. – P. 289–294. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.028.

22. Schmidt C. J., Chapin D. S., Cianfrogna J. et al. Pre-clinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: A new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 325. – P. 681–690. DOI: 10.1124/jpet.107.132910.

23. Siuciak J. A., Chapin D. S., Harms J. F. et al. Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: A novel approach to the treatment of psychosis // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 51. – P. 386–396. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.04.013.

24. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Mahieu M. M. A. et al. 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. – Vol. 2. – P. 1–21. DOI: 10.1002/prp2.57.

25. Sukhanov I., Dorotenko A., Fesenko Z. 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.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 9. DOI: 10.3390/biom13010009.

26. Arakawa K., Maehara S., Yuge N. et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(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 // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1–12. DOI: 10.1002/prp2.241.

27. Suzuki K., Harada A., Suzuki H. 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. – Vol. 6. – P. e00372. DOI: 10.1002/prp2.372.

28. Langen B., Dost R., Egerland U. et al. Effect of PDE10A inhibitors on MK-801-induced immobility in the forced swim test // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2012. – Vol. 221. – P. 249–259. DOI: 10.1007/s00213-011-2567-y.

29. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Hens K. A. 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. – Vol. 349. – P. 138–154. DOI: 10.1124/jpet.113.211904.

30. Mango D., Bonito-Oliva A., Ledonne A. et al. Phosphodiesterase 10A controls D1-mediated facilitation of GABA release from striato-nigral projections under normal and dopamine-depleted conditions // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 76. – P. 127–136. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.010.

31. Threlfell S., Sammut S., Menniti F. S. et al. Inhibition of phosphodiesterase 10A increases the responsiveness of striatal projection neurons to cortical stimulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 328. – P. 785–795. DOI: 10.1124/jpet.108.146332.

32. Lee S. J., Lodder B., Chen Y. et al. Cell-type-specific asynchronous modulation of PKA by dopamine in learning // *Nature*. – 2021. – Vol. 590. – P. 451–456. DOI: 10.1038/s41586-020-03050-5.

33. Martel J. C., Gatti McArthur S. Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: new ligands and concepts in schizophrenia // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1003. DOI: 10.3389/fphar.2020.01003.

34. Sukhanov I., Dorotenko A., Savchenko A. et al. Tolerance to a paradoxical increase in motor activity induced by PDE10A inhibition under hypodopaminergic conditions // *Authorea*. – 2022. DOI: 10.22541/au.166024983.30383141/v1. URL: <https://www.authorea.com/DOI/full/10.22541/au.166024983.30383141> (accessed: 10.01.24).

35. Hornykiewicz O. L-DOPA // *J. Parkinsons. Dis.* – 2017. – Vol. 7. – P. S3–S10. DOI: 10.3233/JPD-179004.

36. Gancher S. T., Woodward W. R., Nutt J. G. Apomorphine tolerance in Parkinson's disease: Lack of a dose effect // *Clin. Neuropharmacol.* – 1996. – Vol. 19. – P. 59–64. DOI: 10.1097/00002826-199619010-00004.

37. Nutt J. G., Carter J. H., Woodward W. R. Effect of brief levodopa holidays on the short-duration response to levodopa: Evidence for tolerance to the antiparkinsonian effects // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44. – P. 1617–1617. DOI: 10.1212/WNL.44.9.1617.

38. Lewis M. M., Huang X., Nichols D. E., Mailman R. B. D1 and functionally selective dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinsons disease // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2008. – Vol. 5. – P. 345–353. DOI: 10.2174/187152706777452245.

39. Mailman R., Huang X., Nichols D. E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2001. – Vol. 2. – P. 1582–1591.

40. Zhang J., Xiong B., Zhen X., Zhang A. Dopamine D1 receptor ligands: where are we now and where are we going // *Med. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 29. – P. 272–294. DOI: 10.1002/med.20130.

41. Lewis M. M., Van Scoy L. J., De Jesus S. et al. Dopamine D1 agonists: first potential treatment for late-stage Parkinson's disease // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13. – P. 829. DOI: 10.3390/biom13050829.

42. Threlfell S., West A. R. Modulation of striatal neuron activity by cyclic nucleotide signalling and phosphodiesterase inhibition // *Basal Ganglia*. – 2013. – Vol. 3. – P. 137–146. DOI: 10.1016/j.baga.2013.08.001.

43. Hufgard J. R., Williams M. T., Skelton M. R. 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. – Vol. 234. – P. 1803–1813. DOI: 10.1007/s00213-017-4587-8.

REFERENCES

1. Bateup H. S., Svenningsson P., Kuroiwa M. et al. Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs // *Nat. Neurosci.* 2008;11:932–939. DOI: 10.1038/nn.2153.

2. Gerfen C. R., Surmeier D. J. Modulation of striatal projection systems by dopamine // *Annu. Rev. Neurosci.* 2011;34:441–66. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113641.

3. Heiman M., Schaefer A., Gong S. et al. A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types // *Cell*. 2008;135:738–48. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.028.

4. Tritsch N. X., Sabatini B. L. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum // *Neuron*. 2012;76:33–50. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.023.

5. Valjent E., Bertran-Gonzalez J., Hervé D. et al. Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice // *Trends Neurosci.* 2009;32:538–547. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.005.

6. Calabresi P., Picconi B., Tozzi A. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal // *Nat. Neurosci.* 2014;17:1022–1030. DOI: 10.1038/nn.3743.

7. Cui G., Jun S. B., Jin X. et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation // *Nature*. 2013;494:238–242. DOI: 10.1038/nature11846.

8. Friend D. M., Kravitz, A. V. Working together: Basal ganglia pathways in action selection // *Trends Neurosci.* 2014;37:301–303. DOI: 10.1016/j.tins.2014.04.004.

9. Jin X., Tecuapetla F., Costa R. M. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences // *Nat. Neurosci.* 2014;17:423–430. DOI: 10.1038/nn.3632.

10. Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C. et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science*. 1990;250:1429–1432. DOI: 10.1126/science.2147780.

11. Bolger G. B. The PDE-opathies: diverse phenotypes produced by a functionally related multigene family // *Trends Genet.* 2021;37:669–681. DOI: 10.1016/j.tig.2021.03.002.

12. Baillie G. S., Tejada G. S., Kelly M. P. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019;18:770–796. DOI: 10.1038/s41573-019-0033-4.

13. Coskran T. M., Morton D., Menniti F. S. et al. Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species // *J. Histochem. Cytochem.* 2006;54:1205–1213. DOI: 10.1369/jhc.6A6930.2006.

14. Kelly M. P., Adamowicz W., Bove S. et al. Select 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases exhibit altered expression in the aged rodent brain // *Cell. Signal.* 2014;26:383–397. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.10.007.

15. Lakics V., Karran E. H., Boess F. G. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues // *Neuropharmacology*. 2010;59:367–374. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.004.
16. Seeger T. F., Bartlett B., Coskran T. M. et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain // *Brain Res*. 2003;985:113–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(03)02754-9.
17. Xie Z., Adamowicz W. O., Eldred W. D. et al. Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase // *Neuroscience*. 2006;139:597–607. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.042.
18. García A. M., Redondo M., Martínez A., Gil C. Phosphodiesterase 10 inhibitors: New disease modifying drugs for Parkinson's disease? // *Curr. Med. Chem*. 2014;21:1171–1187. DOI: 10.2174/0929867321666131228221749.
19. DeMartini N., Lopez R. N., Pickering E. H. 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;39:318–328. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001047.
20. Kehler J., Nielsen J. PDE10A inhibitors: Novel therapeutic drugs for schizophrenia // *Curr. Pharm. Des*. 2011;17:137–150. DOI: 10.2174/138161211795049624.
21. Macek T. A., McCue M., Dong X. 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;204:289–294. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.028.
22. Schmidt C. J., Chapin D. S., Cianfrogna J. et al. Pre-clinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: A new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2008;325:681–690. DOI: 10.1124/jpet.107.132910.
23. Siuciak J. A., Chapin D. S., Harms J. F. et al. Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: A novel approach to the treatment of psychosis // *Neuropharmacology*. 2006;51:386–396. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.04.013.
24. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Mahieu M. M. A. et al. 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;2:1–21. DOI: 10.1002/prp2.57.
25. Sukhanov I., Dorotenko A., Fesenko Z. 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*. 2022;13(1):9. DOI: 10.3390/biom13010009.
26. Arakawa K., Maehara S., Yuge N. et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(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 // *Pharmacol. Res. Perspect*. 2016;4:1–12. DOI: 10.1002/prp2.241.
27. Suzuki K., Harada A., Suzuki H. 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:e00372. DOI: 10.1002/prp2.372.
28. Langen B., Dost R., Egerland U. et al. Effect of PDE10A inhibitors on MK-801-induced immobility in the forced swim test // *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221:249–259. DOI: 10.1007/s00213-011-2567-y.
29. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Hens K. A. 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;349:138–154. DOI: 10.1124/jpet.113.211904.
30. Mango D., Bonito-Oliva A., Ledonne A. et al. Phosphodiesterase 10A controls D1-mediated facilitation of GABA release from striato-nigral projections under normal and dopamine-depleted conditions // *Neuropharmacology*. 2014;76:127–136. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.010.
31. Threlfell S., Sammut S., Menniti F. S. et al. Inhibition of phosphodiesterase 10A increases the responsiveness of striatal projection neurons to cortical stimulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2009;328:785–795. DOI: 10.1124/jpet.108.146332.
32. Lee S. J., Lodder B., Chen Y. et al. Cell-type-specific asynchronous modulation of PKA by dopamine in learning // *Nature*. 2021;590:451–456. DOI: 10.1038/s41586-020-03050-5.
33. Martel J. C., Gatti McArthur S. Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: new ligands and concepts in schizophrenia // *Front. Pharmacol*. 2020;11:1003. DOI: 10.3389/fphar.2020.01003.
34. Sukhanov I., Dorotenko A., Savchenko A. et al. Tolerance to a paradoxical increase in motor activity induced by PDE10A inhibition under hypodopaminergic conditions // *Authorea*. 2022. DOI: 10.22541/au.166024983.30383141/v1. URL: <https://www.authorea.com/DOI/full/10.22541/au.166024983.30383141> (accessed: 10.01.24).
35. Hornykiewicz O. L-DOPA // *J. Parkinsons. Dis*. 2017;7:S3–S10. DOI: 10.3233/JPD-179004.
36. Ganchar S. T., Woodward W. R., Nutt J. G. Apomorphine tolerance in Parkinson's disease: Lack of a dose effect // *Clin. Neuropharmacol*. 1996;19:59–64. DOI: 10.1097/00002826-199619010-00004.
37. Nutt J. G., Carter J. H., Woodward W. R. Effect of brief levodopa holidays on the short-duration response to levodopa: Evidence for tolerance to the antiparkinsonian effects // *Neurology*. 1994;44:1617–1617. DOI: 10.1212/WNL.44.9.1617.
38. Lewis M. M., Huang X., Nichols D. E., Mailman R. B. D1 and functionally selective dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinsons disease // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;5:345–353. DOI: 10.2174/187152706777452245.
39. Mailman R., Huang X., Nichols D. E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2001;2:1582–1591.
40. Zhang J., Xiong B., Zhen X., Zhang A. Dopamine D1 receptor ligands: where are we now and where are we going // *Med. Res. Rev*. 2009;29:272–294. DOI: 10.1002/med.20130.
41. Lewis M. M., Van Scoy L. J., De Jesus S. et al. Dopamine D1 agonists: first potential treatment for late-stage Parkinson's disease // *Biomolecules*. 2023;13:829. DOI: 10.3390/biom13050829.
42. Threlfell S., West A. R. Modulation of striatal neuron activity by cyclic nucleotide signalling and phosphodiesterase inhibition // *Basal Ganglia*. 2013;3:137–146. DOI: 10.1016/j.baga.2013.08.001.
43. Hufgard J. R., Williams M. T., Skelton M. R. 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;234:1803–1813. DOI: 10.1007/s00213-017-4587-8.

Информация об авторах

Доротенко Артем Романович, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1142-6325; **Суханов Илья Михайлович**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Савченко Артем Алексеевич**, старший лаборант фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5851-9102; **Драволina Ольга Андреевна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Белозерцева Ирина Владимировна**, кандидат биологических наук, зав. отделом психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8572-3600.

Information about authors

Dorotenko Artem R., Junior Research Fellow of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1142-6325; **Sukhanov Ilya M.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Behavioral Pharmacology of the Department Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Savchenko Artem A.**, Senior Laboratory Assistant of Behavioral Pharmacology of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5851-9102; **Dravolina Olga A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Belozertseva Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8572-3600.