

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ДОФАМИН — СЕРОТОНИН — СОМАТОСТАТИН: ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ЭТОЙ СИСТЕМЕ ОБЕЩАЕТ НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ТЕОРИИ И ПРАКТИКЕ

А. А. Николаева, С. В. Королева, **И. П. Ашмарин**<sup>1</sup>

Дофамин и серотонин являются ключевыми нейромедиаторами, участвующими в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии. Интересным и важным в фундаментальном и прикладном плане является исследование особенностей взаимодействия дофамина и серотонина с соматостатином — пептидным гормоном, угнетающим секрецию множества других пептидов, гормонов и других биологически активных веществ. Проведен анализ литературных источников преимущественно за период 1970 – 2006 гг. по проблеме взаимодействия дофамина и серотонина с соматостатином. Полученные данные были сведены в единую информационную базу. Проведенный анализ эффектов эндогенных регуляторов выявил однонаправленное воздействие дофамина и соматостатина, а также индуцируемых или ингибируемых ими пептидов на состояния депрессии, стресса, на пищевое поведение, ангиогенез и опухолевый рост, что позволяет усилить и продлить их эффекты с помощью каскадных реакций. Предложены потенциально возможные комбинации аналогов соматостатина и дофамина, а также химерные молекулы соматостатин/дофамин, которые можно использовать для коррекции различных патологических состояний, например, акромегалии, пролактинемии, при гиперинсулинизме и др.

**Ключевые слова:** дофамин, серотонин, регуляторные пептиды, соматостатин, эндогенные регуляторы, химерные молекулы, база данных, каскадная регуляция

Дофамин (DA) и серотонин (5-HT) являются важными нейромедиаторами, участвующими в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии. Показана ведущая роль DA- и 5-HT-систем в формировании эмоционального статуса организма. В последнее время установлено, что DA и 5-HT активно взаимодействуют с пулом регуляторных пептидов (РП). РП являются естественными тонкими координаторами различных физиологических параметров и осуществляют контроль многих жизненно важных процессов организма. В предыдущих работах мы провели оценку взаимодействия DA и 5-HT с представителями различных семейств РП [1], среди которых имеются факторы вознаграждения (опиоиды, нейротензин, вещество Р), а также пептидные гормоны — окситоцин, вазопрессин и пролактин. Интересным и важным в фундаментальном и прикладном плане является исследование особенностей взаимодействия DA и 5-HT с соматостатином (SS) — пептидным гормоном, угнетающим секрецию множества других РП, гормонов и других биологически активных веществ.

SS является активным ингибитором GH, PL, ACTH, TRH, Insl, Glucagon, Gastrin и других эндогенных регуляторов. Это в свое время послужило для ряда авторов

основанием, чтобы называть соматостатин панингибином [2]. Кроме того, SS обладает нейромодуляторными свойствами в центральной нервной системе, а также участвует в контроле ростовых процессов клетки, индукции апоптоза, иммуномодуляции, выполняет роль паракринного регулятора функций  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [3]. Клонировано 6 типов SS-рецепторов (SS1, SS2A, SS2B, SS3–5), сопряженных с G-белками.

Был проведен анализ основных литературных источников преимущественно за период 1970 – 2006 гг. по проблеме взаимодействия DA и 5-HT с SS. Оценка перекрестных влияний DA, 5-HT и SS проводилась по единой схеме с учетом направленности эффекта, рецепторных механизмов, дозы и способа введения вещества, вида организма, органно-тканевой системы. Полученные данные были сведены в единую информационную базу. Результаты исследования представлены в таблице и на рис. 1. Рассмотрим возможные индукционные связи, формирующиеся между DA, 5-HT и SS.

#### Взаимодействие дофамина с соматостатином

Был проведен анализ 948 литературных источников по проблеме взаимодействия DA с SS. Показано, что агонисты D1- и D2-рецепторов дофамина увеличивают количество SS-рецепторов в стриатуме [4] и фронтальной коре [5]. DA и агонисты D2-рецепторов (DPHT и др.) стимулируют высвобождение SS в срединном возвышении [6]. Также установлено, что антагонисты DA (галоперидол,

<sup>1</sup> Кафедра физиологии человека и животных (зав. — А. А. Каменский) биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, 119899, Воробьевы горы, 1 к. 12.

клозапин) снижают уровень мРНК соматостатина в стриатуме, фронтальной коре и прилежащем ядре крыс [7, 8].

SS, в свою очередь, также оказывает влияние на уровень DA. Было установлено, что SS и его аналоги (МК-678), действуя через SS1-рецепторы, увеличивают высвобождение DA в прилежащем ядре [9], а также в сетчатке глаза крыс [10]. Кроме того, показано, что агонисты SS2-рецепторов соматостатина (BIM-23027) стимулируют секрецию DA в стриатуме, гиппокампе и амигдале грызунов [11].

### Взаимодействие серотонина с соматостатином

Взаимодействие 5-НТ с SS оценивалось по 1070 литературным источникам. Было выявлено, что взаимодействие 5-НТ и SS также прослеживаются на различных молекулярных уровнях. Показано, что ингибитор обратного захвата 5-НТ циталопрам снижает уровень мРНК соматостатина в стриатуме крыс [12]. В то же время, центральное введение нейротоксина 5,7-ДНТ, снижающего уровень 5-НТ, приводит к увеличению уровня мРНК соматостатина в стриатуме [13]. Кроме того, выявлено, что 5-НТ изменяет количество и аффинность SS-рецепторов в различных тканях. Так, 5-НТ и ингибиторы обратного захвата 5-НТ (флувоксетин) вызывают увеличение количества SS-рецепторов в лобно-теменной коре [14] и гиппокампе [15] крыс. С другой стороны, показано, что 5-НТ понижает количество SS-рецепторов в мембранах ацинарных клеток поджелудочной железы [16].

Анализ экспериментальных данных выявил следующие особенности влияния 5-НТ на высвобождение и уровень SS в плазме крови. Установлено, что агонисты 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторов серотонина (суматриптан и др.) ингибируют секрецию SS [17], снижают уровень SS в плазме крови человека [18, 19], в стриатуме, прилежащем ядре [12]. Агонист 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов серотонина, — 8-ОН-ДРАТ, — также снижает уровень SS в плазме крови [20]. Различные ингибиторы обратного захвата 5-НТ — кломипрамин, зимелидин — понижают уровень SS в гипоталамусе [21], среднем мозге крыс [22]. Кроме того, 5-НТ уменьшает секрецию SS в спинном мозге крыс [23]. С другой стороны, установлено, что центральное введение 5-НТ повышает уровень SS в лобно-теменной коре крыс [15].

Выявлено, что SS в свою очередь, также оказывает влияние на 5-НТ на различных молекулярных уровнях. Так, аналог соматостатина октреотид ингибирует синтез 5-НТ [24]. Кроме того, SS понижает активность (связывающую способность и аффинность) 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов в гиппокампе и гипофизе [25]. Аналоги SS ланреотид, октреотид, SMS (201 – 995) понижают уровень 5-НТ в плазме крови человека [26 – 29]. Аналог SS — ODT8-SS — ингибирует секрецию 5-НТ в стенке желудка [30]. Однако необходимо отметить, что в ряде исследований сообщается о стимулирующем влиянии SS на уровень 5-НТ. Установлено, что центральное введение SS увеличивает содержание 5-НТ в гипоталамусе [31], гиппокампе (через SS2-рецепторы) [32] и стволе мозга [33].

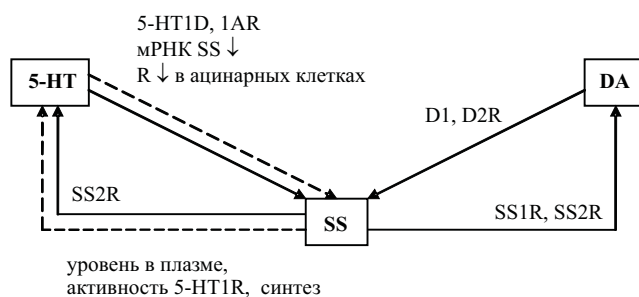


Рис. 1. Схема взаимодействия DA, 5-НТ и SS. Сплошные стрелки — индуцирующий эффект, пунктирные — ингибирующий эффект.

### Эффекты комплексных взаимодействий в системе DA, 5-НТ и SS

Представленный анализ воздействия DA и 5-НТ на SS выявил следующие основные особенности. DA действует однонаправлено на уровень SS, что подтверждает выдвинутое нами ранее представление о DA как о директивном агенте. Так, результаты предыдущих исследований перекрестных индукционных эффектов DA с различными представителями других семейств РП и факторами вознаграждения показали также, что между DA и основной массой РП преимущественно наблюдаются взаимодействия одной направленности [1]. Можно предположить существование в организме петли положительной обратной связи между DA и SS. С другой стороны, анализ литературных данных дал представление о сложной связи 5-НТ с SS. Ранее было показано, что на подавляющее большинство РП 5-НТ действует двунаправлено. В данной работе выявлено, что 5-НТ действует двунаправлено и на SS, что подтверждает наше представление о модулирующей функции 5-НТ.

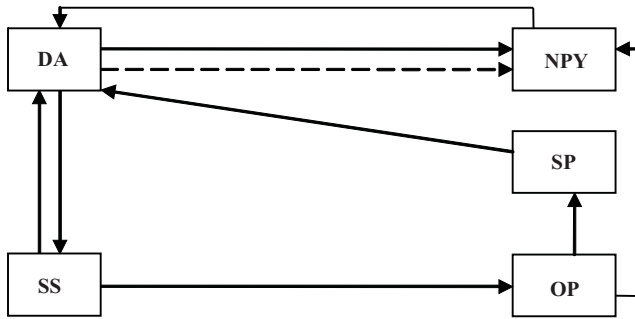
Особенно интересно было рассмотреть взаимодействия DA и SS с В-факторами (рис. 2). Многие РП, основательно изученные как индукторы подкрепления и вознаграждения — опиоиды (ОП), нейротензин, вещество Р (SP), нейропептид Y (NPY) и др., являются стимуляторами уровня DA. Показано, что DA, в свою очередь, может стимулировать высвобождение В-факторов — NPY и ОП (β-эндорфин, динорфин, лей-энкефалин), снижающих уровень депрессии. ОП также индуцируют NPY и SP. Выявлено, что SS позитивно воздействует на уровень β-эндорфина [34]. Следует отметить, что SS антагонизирует эффекты SP на периферии. Так, SS ингибирует стимулирующий эффект SP на высвобождение нейромедиаторов из клеток иммунной системы [35].

Созданная обобщенная схема (рис. 1) позволяет оценить ряд особенностей функционирования выше пред-

### Взаимодействие дофамина (DA), серотонина (5-НТ) и соматостатина (SS)

Регуляторный пептид	DA	5-НТ
влияние DA и 5-НТ на SS	↑ [4, 6]	↑ [15] ↓ [12, 31]
влияние SS на DA и 5-НТ	↑ [9, 10]	↑ [43, 32] ↓ [25, 26]

Примечание. ↑ — усиливающее влияние; ↓ — ослабляющее влияние.



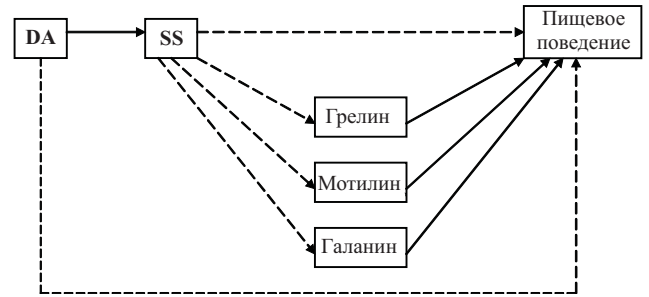
**Рис. 2.** Взаимодействие DA и SS с B-факторами NPY, SP и OP. Сплошные стрелки — индуцирующий эффект, пунктирные — ингибирующий эффект.

ставленной системы взаимодействия DA и SS, а также запускаемых ими каскадных реакций в норме и при патологии. Проследить выраженные однонаправленные воздействия 5-НТ на физиологические процессы посредством каскадных механизмов затруднительно из-за двунаправленности воздействия 5-НТ на SS. Ниже проведена оценка вероятных РП-каскадных процессов, запускаемых DA и SS при нормальном физиологическом статусе и при некоторых патологических состояниях — канцерогенезе, депрессии, стрессе.

Отмечается выраженная однонаправленность эффектов РП, регулируемых SS, в отношении пищевого поведения (рис. 3). Так, SS ингибирует ряд РП, обладающих оксигенным действием — мотилин [36], грелин [37], галанин [38], — что приводит к подавлению пищевого поведения. Следовательно, SS, индуцируемый DA, является посредником в многократно описанном действии DA на пищевое поведение. В подтверждение этого установлено, что селективные ингибиторы обратного захвата дофамина (GBR12783) подавляют аппетит [39].

Рассмотрим далее совместное влияние DA и SS на уровень депрессии и стресса. На рис. 4 представлен возможный механизм антидепрессивного действия DA и SS. Во-первых, DA оказывает прямое негативное действие на состояние депрессии. Кроме того, DA индуцирует нейропептид Y (NPY), обладающий антидепрессивным и анксиолитическим эффектами, и ингибирует галанин, CRF — известные как сильные индукторы депрессивного синдрома и стресса [1]. Обзор литературных данных показал, что между DA и SS образуется петля обратной положительной связи. SS, в свою очередь, также снижает уровень галанина [38] и CRF [40], что может усиливать антидепрессивное и противострессорное действие DA.

Интересны результаты анализа влияния SS и DA на процесс опухолевого роста. Сопоставление индукционных воздействий DA и эффектов SS позволило наметить вероятный нейрохимический механизм действия положительных эмоций на некоторые опухолевые процессы. Эмоционально-положительные состояния характеризуются усилением активности DA (и норадренергической, опиоидергической)-систем и уменьшением активности 5-НТ-системы мозга [41]. DA, в свою очередь, стимулирует высвобождение SS, снижающего продукцию и секрецию гормонов нейроэндокринными опухолями. Осу-



**Рис. 3.** Влияние ряда регуляторных пептидов и DA на пищевое поведение. Сплошные стрелки — индуцирующий эффект, пунктирные — ингибирующий эффект.

ществляемый SS ингибиторный контроль секреции гормонов стал основанием для создания лекарственных средств на основе пептида. Одним из наиболее апробированных препаратов-аналогов SS является октреотид. Аналоги SS обладают антипролиферативной активностью и эффективны в отношении опухолей, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы. Октреотид эффективен при ряде гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей — инсулиноме, гастриноме, глюкагономе.

В связи с обсуждением влияния DA и SS на канцерогенез целесообразно также оценить их совместное участие в процессе ангиогенеза. Существует целый ряд веществ, производимых клетками млекопитающих, способных подавлять ангиогенез. Большинство из них в той или иной степени подавляет рост опухолей *in vivo*. Спектр действия DA чрезвычайно широк. Выявлено, что DA, действуя через D2-рецепторы способен подавлять ангиогенез, вызванный сосудисто-эндотелиальным фактором роста (VEGF) и другими факторами [42]. Поскольку известно, что VEGF является самым мощным и доминирующим медиатором ангиогенеза, он представляет собой хорошую мишень для терапевтического вмешательства. Показано, что SS блокирует рост микрокапилляров *in vivo* [43]. Кроме того, можно проследить опосредованные РП вероятные пути индукции антиангиогенеза DA и SS (рис. 5). Установлено, что DA и SS ингибируют PL и InsI, для которых показана возможность индукции ангиогенеза [44]. SS подавляет секрецию GH — пептида-стимулятора роста капилляров [45, 46].

Далее рассмотрим возможность комбинированного применения DA и SS при состояниях, характеризующихся (обусловленных) повышенным уровнем PL. Патологическая гиперпролактинемия может быть вызвана опухолями гипофиза (микро- и макропролактиномами), а также различными заболеваниями — первичный гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, синдром поликистозных яичников и др. Повышение уровня PL является одной из частых причин бесплодия у женщин. В настоящий момент агонисты DA применяются для лечения гиперпролактинемии. Аналоги SS (BIM23197, BIM23268) также вызывают угнетение секреции PL. В связи с этим, большая надежда может возлагаться на применение новых химерических лекарственных препаратов SS/DA.

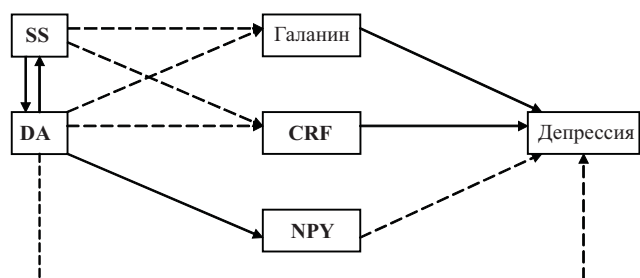


Рис. 4. Влияние DA, SS и ряда других регуляторных пептидов на состояние депрессии. Сплошные стрелки — индуцирующий эффект, пунктирные — ингибирующий эффект.

Поскольку известно, что SS и DA подавляют секрецию Insl [2, 47], в качестве одной из возможных областей их комбинированного применения могут быть патологии, обусловленные повышением секреции Insl и проявляющиеся гипогликемическими состояниями. Например, панкреатический гиперинсулинизм. Причины гиперинсулинизма могут быть различные: доброкачественные инсулиномы или, реже, злокачественные, гиперплазия островков Лангерганса, снижение продукции глюкагона. Внепанкреатический гиперинсулинизм чаще всего является следствием нарушения всасывания углеводов после резекции желудка, диффузных поражений печени (гепатит, рак).

Помимо вышеперечисленных патологических состояний нами были проанализированы каскадные реакции, запускаемые DA и SS в отношении таких физиологических параметров, как артериальное давление, память, судорожная активность и сексуальное поведение. Однако однонаправленных эффектов в данных примерах не было выявлено.

Проведенный анализ физиологических эффектов эндогенных регуляторов позволяет предложить в качестве основы для дальнейших прикладных исследований совместное применение различных аналогов DA и SS (агонистов DA- и SS-рецепторов). К настоящему моменту клонировано 6 типов рецепторов соматостатина (SS1, SS2A, SS2B, SS3 – 5), сопряженных с G-белками. Выявлена способность к гетероолигомеризации одного из типов рецепторов соматостатина — SS5-рецептора и D2-рецептора дофамина. Причем такой олигомер оказывается функционально более активным, чем его составляющие [48, 49]. Таким образом, сочетание DA и SS — это эволюционно отобранная физиологическая комбинация веществ. Анализ значения естественно сформированного природой сочетания регуляторов представляет большой научный и клинический интерес. Известно, что SS, действуя через SS5-рецепторы, ингибирует секрецию гормона роста (GH), инсулина (Insl), пролактина (PL), тормозит пролиферацию клеток и ангиогенез. DA угнетает секрецию PL, а агонисты D2-рецепторов дофамина применяются для подавления послеродовой лактации. Именно через D2-рецепторы реализуется негативное действие DA на уровень Insl. Однако следует отметить, что показан положительный эффект DA в концентрации  $10^{-8}$  М на уровень Insl [50]. В настоящее время уже проводятся исследования по созданию новых “химериче-

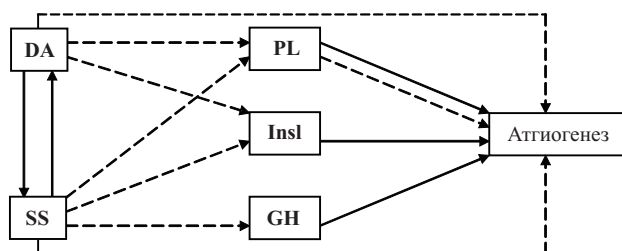


Рис. 5. Влияние DA, SS и регуляторных пептидов на ангиогенез. Сплошные стрелки — индуцирующий эффект, пунктирные — ингибирующий эффект.

ских” препаратов SS/лиганд D2-рецептора, а также изучается их применение для лечения акромегалии [48]. Например, в работе [51] установлено, что химерная молекула BIM23A387 *in vitro* является более выраженным ингибитором секреции GH по сравнению с комбинированным применением агонистов DA и аналогов SS. В связи с этими экспериментальными данными представляется важным оценить, какие еще физиологические эффекты потенциально может оказывать совместное применение аналогов SS и DA, а также химерных молекул на основе их структуры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинация DA и SS проявляет следующие положительные эффекты: анорексигенный, противострессорный, антидепрессивный, антиангиогенный и даже некоторый противоопухолевый. Возможность формирования обратной положительной связи между DA- и SS-системами еще раз подчеркивает перспективность совместного применения обозначенных эндогенных регуляторов. В лечебных целях возможно совместное использование DA и SS или же создание химерных (гибридных) молекул из эндогенных соединений и их аналогов. Такие подходы к моделированию новых лекарственных препаратов подробно рассмотрены в статье И. П. Ашмарина [52] и др. [48, 53]. Однако очевидна необходимость дальнейшего анализа возможных негативных эффектов данного сочетания веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Королева, А. А. Николаева, И. П. Ашмарин, *Изв. РАН, Сер. биол.*, **4**, 457 – 469 (2006).
2. R. H. Goodman, R. P. Rehfuss, M. Verhave, et al., *Metabolism*, **39**(9), 2 – 5 (1990).
3. D. Ferone, M. Boschetti, M. Giusti, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, № 1069, 129 – 144 (2006).
4. R. M. Izquierdo-Claros, M. C. Boyano-Adanez, C. Larsson, et al., *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **47**(1 – 2), 99 – 107 (1997).
5. R. M. Izquierdo-Claros, M. Boyano-Adanez, and E. Arilla-Ferreiro, *J. Neurosci. Res.*, **62**(1), 91 – 98 (2000).
6. M. P. Junier, F. Dray, I. Blair, et al., *Endocrinology*, **126**(3), 1534 – 1540 (1990).
7. P. Salin, M. Mercugliano, and M. F. Chesselet, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **10**(1), 127 – 144 (1990).
8. M. M. Marcus, G. G. Nomikos, A. Malmerfelt, et al., *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **45**(2), 275 – 282 (1997).
9. S. N. Mitchell, A. Sharrott, J. Cooper, and R. G. Greenslade, *Eur. J. Pharmacol.*, **395**(1), 43 – 46 (2000).



10. E. Kouvidi, Z. Papadopoulou-Daifoti, and K. Thermos, *Neurosci. Lett.*, **391**(3), 82 – 86 (2006).
11. G. J. Hathway, P. P. Humphrey, and K. M. Kendrick, *Neurosci. Lett.*, **358**(2), 127 – 131 (2004).
12. E. Prosperini, M. Rizzi, F. Fumagalli, et al., *J. Neurochem.*, **69**(1), 206 – 213 (1997).
13. C. Bendotti, G. Tarizzo, F. Fumagalli, et al., *Neurosci. Lett.*, **160**(2), 197 – 200 (1993).
14. G. Munoz-Acedo, R. M. Izquierdo-Claros, L. Puebla, et al., *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **47**(1 – 2), 117 – 124 (1997).
15. G. Munoz-Acedo and E. Arilla, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **37**(1 – 2), 259 – 266 (1996).
16. G. Munoz-Acedo, E. Rodriguez-Martin, L. Puebla, and E. Arilla, *Life Sci.*, **60**(22), 1965 – 1976 (1997).
17. I. Valverde, A. Penalva and C. Dieguez, *Neuroendocrinology.*, **71**(2), 145 – 153 (2000).
18. J. Tack, B. Coulie, A. Wilmer, et al., *Gut.*, **42**(1), 36 – 41 (1998).
19. B. Coulie, J. Tack, R. Bouillon, et al., *Am. J. Physiol.*, **274**(2Pt1), E317 – E320 (1998).
20. E. Bjorkstrand, S. Ahlenius, U. Smedh, and K. Uvnas-Moberg, *Regul. Pept.*, **63**(1), 47 – 52 (1996).
21. T. Kakigi and K. Maeda, *Brain Res.*, **599**(1), 45 – 50 (1992).
22. T. Kakigi, K. Maeda, H. Kaneda, and K. Chihara, *J. Affect. Disord.*, **25**(4), 215 – 220 (1992).
23. Y. Kuraishi, M. Minami, and M. Satoh, *Neurosci. Res.*, **9**(4), 238 – 245 (1991).
24. G. Westberg, H. Ahlman, O. Nilsson, et al., *Neurochem. Res.*, **22**(8), 977 – 983 (1997).
25. J. Popova, E. Ivanova, T. Tosheva, and N. Iavorska, *Gen. Pharmacol.*, **22**(6), 1143 – 1146 (1991).
26. D. O'Toole, M. Ducreux, G. Bommelaer, et al., *Cancer.*, **88**(4), 770 – 776 (2000).
27. P. Tomassetti, M. Migliori, and L. Gullo, *Am. J. Gastroenterol.*, **93**(9), 1468 – 1471 (1998).
28. Z. Dobronte, A. Stockert, G. Vegh, and L. Varga, *Orv. Hetil.*, **133**(12), 731 – 734 (1992).
29. S. Kapicioglu, E. Gokce, Z. Kapicioglu, and E. Ovali, *Cephalalgia.*, **17**(1), 27 – 30 (1997).
30. R. L. Stephens, *Regul. Pept.*, **36**(1), 21 – 28 (1991).
31. L. Vecsei, E. Widerlov, C. Alling, et al., *Neuropeptides.*, **16**(4), 181 – 186 (1990).
32. B. Stragier, R. Clinckers, A. Meurs, et al., *J. Neurochem.*, **98**(4), 1100 – 1113 (2006).
33. X. C. Li, H. D. Li, B. Y. Zhao, and H. Z. Huan, *Zhongguo. Yao. Li. Xue. Bao.*, **12**(6), 507 – 510 (1991).
34. M. C. Aguila and S. M. McCann, *Endocrinology.*, **120**(1), 341 – 344 (1987).
35. M. S. O'Dorisio, *Am. J. Med.*, **22**; **81**(6B), 74 – 82 (1986).
36. P. Poitras, J. H. Steinbach, G. VanDeventer, et al., *Am. J. Physiol.*, **239**(3), G215 – G220 (1980).
37. G. Schaller, A. Schmidt, J. Pleiner, et al., *Diabetes.*, **52**(1), 16 – 20 (2003).
38. J. F. Hyde, D. G. Morrison, J. P. Moore, and G. Howard, *Endocrinology*, **133**(6), 2588 – 2593 (1993).
39. S. K. Billes, M. A. Cowley, *Neuropsychopharmacology*, **32**(4), 822 – 834 (2007).
40. T. Reisine, H. L. Wang, and S. Guild, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **245**(1), 225 – 231 (1988).
41. А. С. Базян, Н. В. Орлова, В. М. Гецова, *Журн. Высш. Нерв. Деят.*, **50**(3), 500 – 508 (2000).
42. R. Gomez, M. Gonzalez-Izquierdo, R. C. Zimmermann, et al., *Endocrinology*, **147**(11), 5400 – 5411 (2006).
43. G. Weckbecker, I. Lewis, R. Albert, et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2**(12), 999 – 1017 (2003).
44. A. S. Goldhar, B. K. Vonderhaar, J. F. Trott, and R. C. Hovey, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **232**(1 – 2), 9 – 19 (2005).
45. S. Carnesecchi, J. L. Carpentier, M. Foti, and I. Szanto, *Exp. Cell. Res.*, **312**(17), 3413 – 3424 (2006).
46. G. Dobrescu, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, **101**(1 – 2), 31 – 39 (1997).
47. B. Rubi, S. Ljubicic, S. Pournourmohammadi, et al., *J. Biol. Chem.*, **280**(44), 36824 – 36832 (2005).
48. P. Jaquet, G. Gunz, A. Saveanu, et al., *Eur. J. Endocrinol.*, **153**(1), 135 – 141 (2005).
49. M. Rocheville, D. C. Lange, U. Kumar, et al., *Science*, **288**(5463), 154 – 157 (2000).
50. E. Shankar, K. T. Santhosh, and C. S. Paulose, *IUBMB Life*, **58**(3), 157 – 163 (2006).
51. A. Saveanu, E. Lavague, G. Gunz, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**(12), 5545 – 5552 (2002).
52. И. П. Ашмарин, С. В. Королева, Н. Ф. Мясоедов, *Экспер. клин. фармакол.*, **69**(5), 3 – 6 (2006).
53. S. E. Foran, D. B. Carr, A. W. Lipkowski, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(13), 7621 – 7626 (2000).

Поступила 11.02.08

## RESEARCH OF INTERACTIONS IN THE DOPAMINE-SEROTONIN-SOMATOSTATIN SYSTEM PROMISES NEW OUTLOOK IN FUNDAMENTAL AND PRACTICAL RESPECTS

A. A. Nikolaeva, S. V. Koroleva, and I. P. Ashmarin

Department of Physiology Human and Animal, Moscow State University, Moscow, 119899, Russia

Dopamine and serotonin are the two important key neurotransmitters, which participate in the formation and regulation of various physiological parameters in the normal and pathological states. It is very interesting and important in both fundamental and practical respect to analyze interactions of dopamine and serotonin with somatostatin – a peptide hormone suppressing the secretion of many other regulatory peptides and various bioactive substances. In the present work, a huge amount of experimental data on the interactions of dopamine and serotonin with somatostatin was collected and analyzed. Literature sources mainly cover the period of 1970 – 2006. Compilation of an information database on dopamine/serotonin – somatostatin interactions has been the next stage. Analysis of the effects of dopamine and somatostatin revealed unilateral influence of these endogenous regulators and also of the induced and/or inhibited peptides on the level of depression, stress, food intake, angiogenesis and cancerogenesis, thus making it possible to increase and prolong their effects via cascade mechanisms. Potentially possible combinations of somatostatin and dopamine analogs, and chimeric somatostatin/dopamine molecules are proposed for the treatment and correction of different pathological states, including acromegaly, prolactinemia, and hyperinsulinism.

**Key words:** dopamine, serotonin, regulatory peptides, somatostatin, endogenous regulators, chimeric molecules, database, cascade regulation