

## СЕРОТОНИН И НАДПОЧЕЧНИКИ: РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ, РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ

© 2023 г. В. И. Мельникова<sup>а</sup> \*, Н. С. Бондаренко<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия

\*e-mail: v\_melnikova@mail.ru

Поступила в редакцию 10.08.2022 г.

После доработки 12.01.2023 г.

Принята к публикации 13.01.2023 г.

Серотонин является не только нейротрансмиттером, но и важным гуморальным регулятором разнообразных физиологических процессов за пределами центральной нервной системы. В последнее десятилетие складывается концепция существования локальных серотонинергических систем в периферических органах, где серотонин реализует свое воздействие через аутокринно-паракринные механизмы. Такие локальные системы уже описаны в поджелудочной железе, тимусе, молочной железе, красном костном мозге. Мы считаем, что подобная локальная серотонинергическая система характерна и для надпочечников. Эти парные органы являются ключевым компонентом эндокринной системы млекопитающих, обеспечивающим комплексную физиологическую реакцию на стресс. Надпочечники состоят из двух неродственных по происхождению и функциям отделов — коры и медуллы, при этом серотонин играет важную роль в регуляции секреции гормонов в обеих этих структурах. Цель данного обзора — анализ структуры локальной серотонинергической системы в надпочечнике, а также ее роли как в регуляции функций надпочечников у взрослых животных, так и в их формировании в эмбриогенезе. Обобщение имеющихся данных позволяет говорить о том, что наличие локальной серотонинергической системы делает орган восприимчивым к колебаниям уровня циркулирующего в крови серотонина на всех этапах онтогенеза. Таким образом, локальная чувствительность к серотонину обеспечивает возможность системной гуморальной координации формирования и функционирования как надпочечников, так и других периферических органов. В этом аспекте становится понятна важность локальных серотонинергических систем для медицины и биологии развития.

*Ключевые слова:* надпочечники, серотонин, локальная серотонинергическая система, медулла, кортекс, развитие, катехоламины, стероидные гормоны, стресс, симпатoadреналовая система

DOI: 10.31857/S0475145023010081, EDN: FRKTOE

### ВВЕДЕНИЕ

Серотонин известен, прежде всего, как нейромедиатор и нейромодулятор в центральной нервной системе, где он контролирует различные физиологические процессы, включая настроение, познание, движение, возбуждение и вегетативные функции. Тем не менее, первым описанным эффектом серотонина в конце XIX-го века было его периферическое влияние на сердечно-сосудистую систему (Weiss, 1896). В 1930-е годы он был впервые выделен из клеток кишечника, под названием энтерамин, а позднее была идентифицирована его химическая структура (Rapport et al., 1948). Только 5% эндогенного серотонина в организме содержится в центральной нервной системе, а 95% локализуется в периферических органах, особенно в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (Amireault et al., 2013), что свидетельствует о важности серотонина

за пределами мозга. На периферии серотонин участвует в регуляции иммунной и сердечно-сосудистой систем, кроветворения, энергетического метаболизма и секреции инсулина, играет важную роль в гонадах, желудочно-кишечном тракте и легких (Côté et al., 2003; Amireault et al., 2013). Может показаться удивительным, что одно и то же вещество обладает таким количеством различных функций. Это можно объяснить многообразием специфических рецепторов серотонина. В настоящее время известно 15 различных генов рецепторов, объединенных в четыре подтипа: htr1/5, htr2, htr3 и htr4/6/7. За исключением Htr3 рецепторов, которые представляют собой управляемые серотонином ионные каналы, все остальные являются рецепторами, связанными с G-белками, участвующими во внутриклеточной передаче сигналов (Alexander et al., 2013). Таким образом, множественные аспекты регуляции и передачи сигнала

лов могут происходить одновременно при связывании серотонина с несколькими рецепторами.

В последнее время произошли кардинальные изменения в нашем понимании того, как организована работа серотонина на периферии. Ранее полагали, что эффекты серотонина за пределами нервной системы реализуются главным образом через эндокринные механизмы. Серотонин, синтезируемый в энтерохромаффинных клетках кишечника, попадает в общую циркуляцию, депонируется тромбоцитами, распределяется с кровью по всему организму и ведет себя как плейотропный гормон (Côté et al., 2003; Yu et al., 2009). Однако в последнее десятилетие во многих периферических органах были обнаружены локальные серотонинергические системы, где серотонин-продуцирующие и серотонин-чувствительные клетки располагаются в непосредственной близости друг от друга, благодаря чему серотонин может действовать как местный регулятор аутокринно-паракринным путем. К настоящему времени локальные серотонинергические системы и их роль описаны в поджелудочной железе, тимусе, молочной железе, красном костном мозге, печени и т.д. (Paulmann et al., 2009; Amireault et al., 2013; Лифанцева и др., 2017).

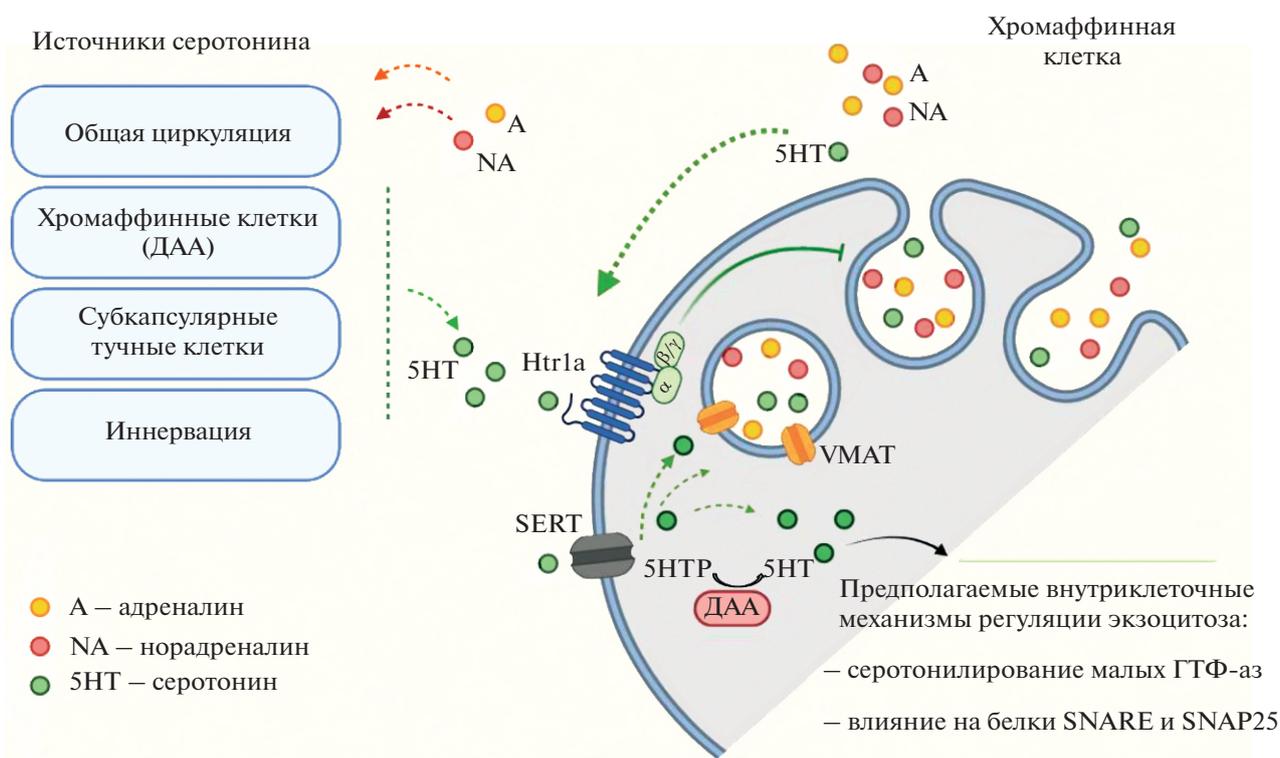
Данный обзор посвящен анализу и обобщению существующих данных о роли серотонина в работе и развитии надпочечников в свете современной концепции о локальных серотонинергических системах на периферии. Мы также прослеживаем, как меняется функциональное значение серотонина на разных этапах онтогенеза.

У млекопитающих надпочечники являются ключевыми компонентами эндокринной системы и состоят из двух морфологически и функционально различных областей, а именно мозгового вещества (медуллы), образованного хромаффинными клетками, продуцирующими катехоламины, и коры (кортекса), образованной стероидогенными клетками. Внешний слой, кора надпочечников, имеет мезодермальное происхождение и выделяет стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды), которые опосредуют медленные, но длительные физиологические реакции на стресс, а также участвуют в регуляции обмена веществ и иммунных реакций. Внутренний мозговой слой надпочечников является производным нервного гребня, и тесно связан с постганглионарными симпатическими нейронами (Huber et al., 2009). Хромаффинные клетки медуллы при стимуляции выделяют катехоламины в кровотоки, поэтому мозговое вещество надпочечников часто рассматривают как нейроэндокринный отдел симпатической нервной системы, ответственный за быстрые реакции организма на стресс (Bauer, Currie, 2020). Несмотря на то, что кора и медулла столь неродственны по происхождению и функ-

циям, серотонин играет важную роль в регуляции секреции гормонов посредством аутокринно-паракринных механизмов в обеих этих структурах. Более того, существующие данные позволяют рассуждать о том, что локальная серотонинергическая система надпочечников может играть интегрирующую роль в отношении функций коры и медуллы как целостного органа.

## ЛОКАЛЬНАЯ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В МЕДУЛЛЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Серотонин обнаружили в хромаффинных клетках еще в 80-е годы и сначала ошибочно полагали, что он синтезируется *in situ* (Verhofstad, Jansson, 1983). Вскоре выяснилось, что хромаффинные клетки лишены ключевого скорость-лимитирующего фермента синтеза серотонина – триптофангидроксилазы (ТпГ), но содержат второй фермент – декарбоксилазу ароматических аминокислот (ДАА) и способны захватывать серотонин из окружающего пространства благодаря высокому уровню экспрессии транспортера серотонина (SERT) (Ritzen et al., 1965; Vandenberg et al., 1991; Schroeter et al., 1997). Доказано, что хромаффинные клетки могут синтезировать серотонин не из триптофана, а из непосредственного предшественника – 5-гидрокситриптофана (5НТР), который присутствует в крови и тканевой жидкости. Тем не менее, ведущую роль в определении уровня серотонина в медулле играет именно SERT (Brindley et al., 2016). Попадая внутрь клетки, серотонин либо с помощью везикулярного транспортера моноаминов (VMAT) закачивается в секреторные гранулы совместно с адреналином и норадреналином, либо катаболизируется моноаминоксидазой (рис. 1). Содержание серотонина в хромаффинных клетках относительно невелико, на два порядка ниже, чем адреналина (Winkler, Westhead, 1980; Schroeter et al., 1997). Тем не менее, этого количества достаточно для осуществления локального контроля секреции катехоламинов через аутокринно-паракринные механизмы. Действительно, по данным литературы концентрация адреналина в секреторных везикулах может достигать 0.1–1 М (Winkler, Westhead, 1980; Albillos et al., 1997), а согласно нашим собственным неопубликованным данным, при стимуляции хромаффинных клеток медуллы концентрация выделяемого серотонина находится в пиколярном диапазоне. На хромаффинных клетках медуллы экспрессируется рецептор к серотонину 1a типа (Htr1a) (рис. 1). Таким образом, хромаффинные клетки являются одновременно серотонин-продуцирующими и серотонин-чувствительными, что согласуется с представлениями о местном аутокринно-паракринном механизме действия серотонина (Brindley et al., 2017).



**Рис. 1.** Локальная серотонинергическая система в медулле зрелых надпочечников. Условные обозначения: 5HT – серотонин, Htr1a – рецептор серотонина 1a типа, SERT – транспортер серотонина, VMAT – везикулярный транспортер моноаминов, А – адреналин, NA – норадреналин, ДАА – декарбоксилаза ароматических аминокислот, 5HTP – 5-гидрокситриптофан, предшественник серотонина.

Наиболее изученным эффектом серотонина в надпочечниках является его способность контролировать ответ симпатoadrenalовой системы на стресс. Действуя через Htr1a рецепторы, серотонин ингибирует секрецию катехоламинов в медулле надпочечников (Brindley et al., 2016, 2019) (рис. 1). Блокада рецепторов Htr1a уменьшает количество везикул, подвергающихся экзоцитозу, в то время как количество (квантовый размер) и кинетика высвобождения катехоламинов не меняется. Интересно отметить, что через рецептор Htr1a осуществляется подобный аутокринно-паракринный контроль высвобождения медиатора и в центральной нервной системе, однако внутриклеточный путь передачи сигнала от рецептора в хромоафинных клетках и нейронах различается коренным образом. В нейронах активация этого рецептора связана с изменением возбудимости мембраны и проницаемости кальциевых и калиевых каналов, опосредованное G-белками (Jewell, Currie, 2013). В то же время в хромоафинных клетках механизм ингибирования секреции катехоламинов через Htr1a рецепторы не включает модуляцию кальциевых и калиевых каналов и уровня внутриклеточного кальция (Brindley et al., 2016). Нижестоящие молекулярные мишени G-белков в хромоафинных клетках еще предсто-

ит определить, однако предполагается, что один из возможных механизмов включает связывание Gβγ-белка непосредственно с белками SNARE, которые участвуют в контроле слияния экзоцитозных пузырьков с мембраной (Betke et al., 2012). Gβγ может конкурировать с Ca<sup>2+</sup>-связанным синапто-тагмин-1 за связывание с С-концом SNAP25, что может нарушить запуск экзоцитоза (Yoon et al., 2007; Zurawski et al., 2016). Другой предполагаемой мишенью Gβγ может являться динамин, который способен модулировать как экзоцитоз, так и эндоцитоз в хромоафинных клетках (Chan et al., 2010; Anantharam et al., 2011).

Известно также о рецептор-независимых механизмах серотонинового контроля секреции катехоламинов в надпочечниках, например, в регуляции количественного размера единичных событий экзоцитоза принимает участие SERT, но не рецептор (Briscoe et al., 2008). Также существуют доказательства того, что SERT может модулировать регуляцию транскрипции в мозговом веществе надпочечников. Под влиянием острого стресса повышается экспрессия и активность тирозингидроксилазы, скорость-лимитирующего фермента синтеза катехоламинов, что способствует восполнению резерва катехоламинов в период повышенной потребности в них (Sabban et al., 1997; Kvetnansky et al.,

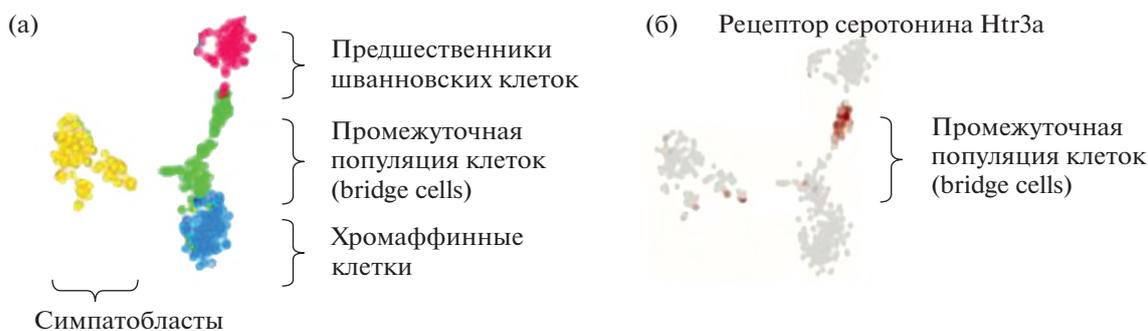
2013). Предполагается, что модулирующее влияние SERT в сочетании с особым механизмом работы Htr1a рецепторов способствует точной настройке серотонинергического сигналинга для контроля секреции катехоламинов в периоды интенсивной стимуляции (т.е. стресса) (Brindley et al., 2017).

В трактовке имеющихся данных необходимо учитывать, что медулла надпочечника представляет собой периферическое звено симпатoadrenalовой системы, в то время как серотонин контролирует ответ организма на стресс как на периферии, так и в центральном ее отделе. Известно, что центральные серотонинергические нейроны ядра шва непосредственно иннервируют симпатические преганглионарные нейроны. Помимо прямой связи, возможна также серотонинергическая модуляция этих клеток посредством активации симпатических премоторных нейронов. Иными словами, в головном и спинном мозге серотонинергическая нервная передача способна модулировать центральные стимулы, направленные к периферическим отделам симпатoadrenalовой системы. При этом центральные и периферические отделы тесно взаимодействуют и осуществляют комплексную координацию физиологической реакции организма на экологические, метаболические и эмоционально-психологические стрессоры посредством выброса катехоламинов в кровотоки (подробно можно прочитать в обзоре Brindley et al., 2017). Поэтому следует с осторожностью интерпретировать данные, полученные с помощью традиционных экспериментальных моделей, например с использованием мышей, нокаутных по гену SERT, или с применением ингибиторов SERT и антагонистов рецептора Htr1a. Известно, например, что стресс-индуцированная секреция адреналина повышается как у животных, так и у человека на фоне применения антидепрессантов из группы ингибиторов SERT, а также у мышей SERT<sup>-/-</sup> (Tjurma et al., 2002; Briscoe et al., 2008; Sanders et al., 2008). Также появляется все больше доказательств связи между нарушениями симпатoadrenalовых реакций и депрессией, тревогой и другими заболеваниями, связанными с серотонинергической сигнализацией в мозге (подробнее в обзоре Brindley et al., 2017). С уверенностью разграничить центральные и периферические эффекты серотонина в симпатoadrenalовой системе поможет недавно созданная линия мышей с локальным нокаутом гена SERT в надпочечниках на фоне сохранной его экспрессии в центральной нервной системе (Brindley et al., 2019). У таких мышей было обнаружено снижение на 50% содержания серотонина в надпочечниках, при этом уровень серотонина в крови, а также концентрация катехоламинов в медулле оставались прежними. Эта уникальная экспериментальная модель открывает большие перспективы для исследования широкого спектра проблем в области медицины, по-

скольку высвобождение катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников помогает координировать физиологическую реакцию на эмоциональные/психологические, физические или метаболические стрессоры. В зависимости от природы стрессора нарушенная секреция катехоламинов надпочечниками может способствовать развитию гипертонии, сердечной недостаточности и усугублять течение диабета 1-го 2-го типов (Bedi, Arora, 2007; Weinstein et al., 2010; Wong et al., 2012; Ziegler et al., 2012; Paine et al., 2015).

Несмотря на активное изучение роли серотонина в надпочечниках, некоторые аспекты этой проблемы до сих пор остаются за пределами интересов ученых. Это касается в первую очередь альтернативных механизмов действия серотонина, не связанных с рецепторами. В последние десятилетия было установлено, что серотонин, попадая в клетку с помощью SERT, может действовать как внутриклеточный мессенджер и участвовать в посттрансляционной модификации белков (Walther et al., 2003; Muma, Mi, 2015; Bader, 2019). Посредством фермента транслгутаминазы 2 серотонин ковалентно присоединяется к глутаминовым остаткам, что приводит к структурно-функциональным изменениям в белках. Например, в эндокринных клетках поджелудочной железы установлено, что серотонилирование малых ГТФ-аз участвует в регуляции экзоцитоза и секреции инсулина (Paulmann et al., 2009). С большой вероятностью можно предположить, что подобный механизм имеет место и в клетках надпочечников. Другая гипотеза вытекает из способности серотонина повышать проницаемость микроциркуляторного русла в различных органах (Abbott, 2000; Walther et al., 2007; Li et al., 2016), ослабляя адгезию клеток эндотелия. Реализация этого эффекта также включает серотонилирование малых ГТФ-аз и фосфорилирование белков клеточной адгезии (Li et al., 2016). Изменение проницаемости капилляров потенциально могло бы влиять на секрецию гормонов надпочечников в кровь. Иными словами, эффектами серотонилирования могут являться усиление экзоцитоза и ослабление барьерной функции эндотелия сосудов, но вопрос о том, способствует ли эта новая сигнальная парадигма серотонинергическому контролю секреции катехоламинов или другим функциям хромаффинных клеток, остается открытым.

Как свидетельствуют последние исследования, серотонин играет важную роль не только в регуляции функций зрелых надпочечников, но и в формировании медуллы в эмбриогенезе. Хромаффинные клетки дифференцируются из эмбриональных мультипотентных клеток нейроэктодермального происхождения (так называемые предшественники шванновских клеток, ПШК), которые мигрируют по нервным волокнам к месту окончательной закладки надпочечников (An-

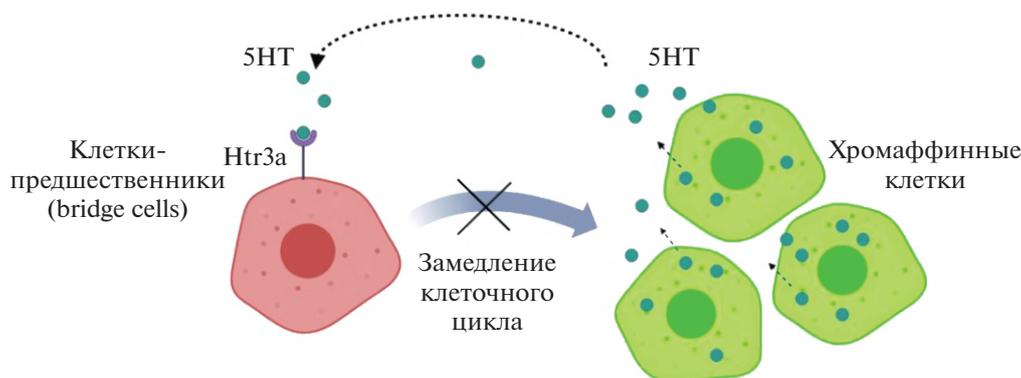


**Рис. 2.** Дифференцировка хромаффинных клеток надпочечников в эмбриогенезе мыши, данные анализа транскриптомов отдельных клеток на 13.5 день эмбрионального развития. (а) Клеточный состав формирующейся медуллы надпочечника представлен предшественниками шванновских клеток, транзиторной популяцией клеток (bridge cells) и образующимися хромаффинными клетками. Диаграмма показывает кластеры клеток, выделенные методом t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE). Относительное расстояние между кластерами отражает различия в паттернах генов, экспрессируемых клетками кластера. (б) Экспрессия рецептора серотонина Htr3a (выделено коричневым цветом) обнаружена главным образом в транзиторных bridge cells. Рисунки выполнены по материалам статьи Kameneva, Melnikova et al., 2022, с изменениями.

derson et al., 1991; Huber et al., 2009; Furlan et al., 2017). Современные транскриптомные технологии позволили установить, что переход от ПШК к хромаффинным клеткам происходит через короткоживущую промежуточную популяцию так называемых “bridge cells” (рис. 2а) (Furlan et al., 2017; Kastriti et al., 2019). Компоненты серотонинергической системы появляются на самых ранних этапах дифференцировки хромаффинных клеток (Kameneva, Melnikova et al., 2022). В формирующихся надпочечниках, в отличие от зрелых, серотонинчувствительными клетками являются переходные “bridge cells”, в них обнаружен рецептор Htr3a (рис. 2б). А серотонин-продуцирующими являются ранние хромаффинные клетки. Они способны накапливать серотонин и выделять его. Уже на 14-й день эмбрионального развития (Э14) у мышей до 80% хромаффинных клеток содержат серотонин (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Подобно зрелым надпочечникам, эмбриональные хромаффинные клетки не экспрессируют ТпГ, но в них обнаружена ДАА, благодаря чему они могут синтезировать серотонин из непосредственного предшественника 5НТР. Интересно отметить, что ДАА содержится и в “bridge cells”, то есть их тоже можно относить к локальным источникам серотонина. Во всех клетках эмбрионального надпочечника экспрессируется моноаминоксидаза, ответственная за деградацию серотонина (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Другой особенностью эмбриональных хромаффинных клеток является отсутствие в них транспортера SERT, вместо которого они экспрессируют транспортер органических катионов Slc29a4, который активно закачивает в клетки моноамины (Kameneva, Melnikova et al., 2022). В эмбриональных хромаффинных клетках функционируют везикулярные транспортеры VMAT1 и VMAT2, ответственные за везикуляр-

ное запасание серотонина (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Следовательно, клетки эмбрионального надпочечника обладают необходимым молекулярным механизмом для транспорта, синтеза и секреции серотонина (Kameneva, Melnikova et al., 2022).

Генерация хромаффинных клеток происходит в течение ограниченного временного окна в эмбриональном развитии. У мышей этот период соответствует Э11–Э14, у крыс на день позже, а у человека – 8–10 нед. (Kameneva et al., 2021; Kameneva, Melnikova et al., 2022). И именно в этот период наступает ключевая регуляторная фаза, опосредованная серотонином, во время которой серотонин лимитирует количество образующихся хромаффинных клеток (рис. 3). Транзиторная популяция “bridge-cells” пролиферирует и дифференцируется в хромаффинные клетки, по мере накопления хромаффинных клеток возрастает уровень выделяемого ими серотонина, который активирует свой рецептор Htr3a на “bridge cells”, замедляя их клеточный цикл, и останавливая генерацию новых хромаффинных клеток, как бы посылая сигнал “достаточно” предшественникам (рис. 3) (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Таким образом, “bridge cells”, будучи чувствительными к серотонину, являются частью петли отрицательной обратной связи, управляющей размером популяции хромаффинных клеток надпочечников, выделяющих серотонин. Интересно, что описанный механизм является однонаправленным, снижение уровня серотонина и фармакологическая блокада рецептора Htr3a у плодов не приводят к чрезмерному росту числа хромаффинных клеток. Таким образом, серотонин-зависимый контроль количества хромаффинных клеток защищает от избыточного роста надпочечников и, вероятно, потен-



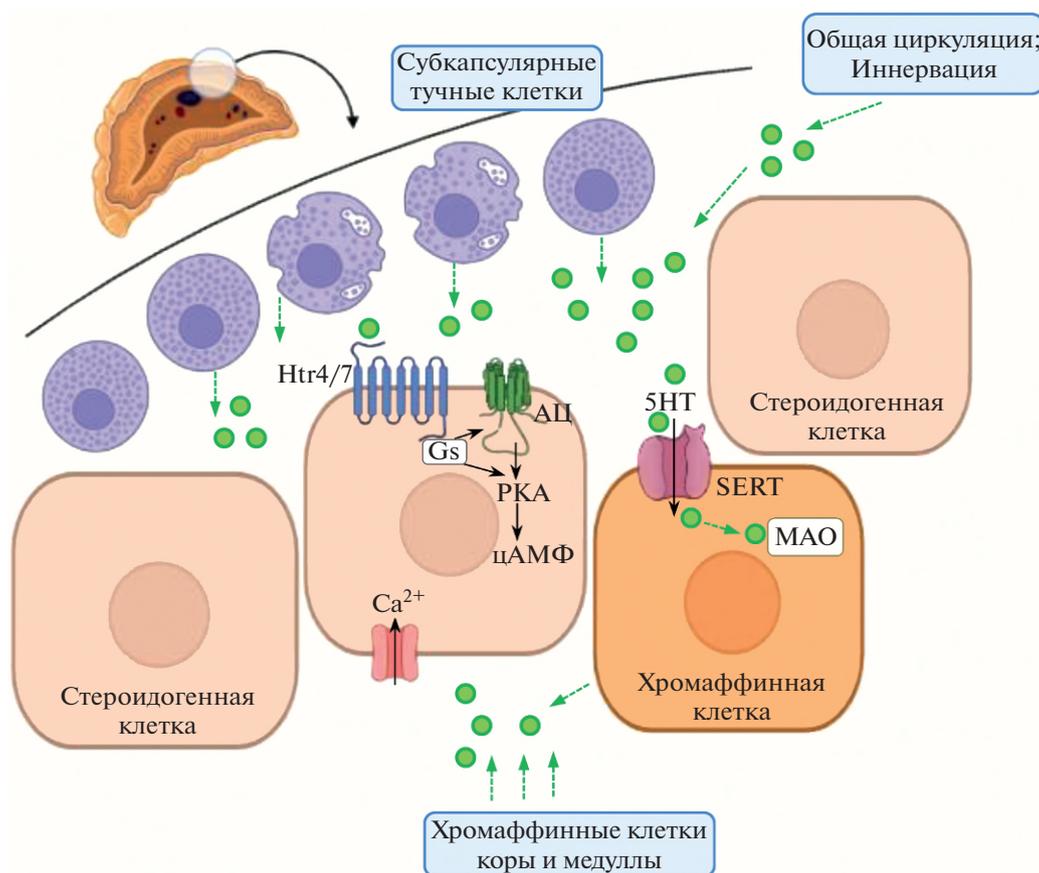
**Рис. 3.** Серотонин-опосредованный механизм контроля образования хромаффинных клеток надпочечников в эмбриогенезе. Транзиторная популяция клеток-предшественников (bridge cells) дифференцируется в хромаффинные клетки, которые способны выделять серотонин. По мере накопления хромаффинных клеток, уровень выделяемого серотонина возрастает, и через Htr3a рецепторы клеток популяции bridge cells ограничивает образование новых хромаффинных клеток, замедляя клеточный цикл bridge cells. Условные обозначения: 5HT – серотонин, Htr3a – рецептор серотонина 3a типа.

циального развития таких опухолей, как нейробластомы.

Такой механизм контроля формирования хромаффинных тканей может иметь важные поведенческие, экологические и эволюционные аспекты. Фактически, не только локальная паракринная регуляция в развивающихся надпочечниках, но и системный уровень серотонина у плода может влиять на будущий размер мозгового вещества. Действительно, помимо локальных клеток медуллы, основным источником серотонина у плода в период активного формирования надпочечников является плацента, что открывает потенциал для негенетического контроля развития симпатoadреналовой системы у потомства (Bonin et al., 2011; Kameneva, Melnikova et al., 2022). Интересно отметить, что факторами, регулируемыми поступлением серотонина из плаценты к плоду, могут быть стресс, воспаление и состояние здоровья матери (Goeden et al., 2016; Chen et al., 2020; Kameneva, Melnikova et al., 2022). Повышение серотонина в плаценте и общей циркуляции плода приводит к долгосрочному необратимому уменьшению размера медуллы надпочечников и снижению секреции адреналина в постнатальном периоде, а также в значительной степени влияет на поведение потомства (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Это выражается в снижении агрессивности животных и изменении предпочтительной стратегии преодоления трудностей в пользу реактивного типа поведения (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Индивидуальные уровни агрессивного поведения действительно связаны с тем, как животные реагируют на широкий спектр экологических проблем. Кроме того, механизм передачи информации от матери к потомству посредством серотонина может быть даже более очевидным в дикой популяции в условиях критического эко-

логического стресса. Это предположение получило свое подтверждение в полевых исследованиях мелких грызунов, у которых плотность популяции периодически достигает исключительных значений и вызывает социальный стресс у отдельных животных (Liu et al., 2020; Kameneva, Melnikova et al., 2022). Это, наряду с другими факторами, заставляет часть популяции мигрировать из привычного ареала и осваивать новые территории. Разница между животными, вынужденными мигрировать, и теми, кто остается, может быть связана с поведенческим контролем агрессии, на который влияет разный размер хромаффинных органов. Действительно, у мигрирующих животных размер медуллы меньше, чем у резидентных. Эта закономерность подтверждает связь между стрессом у беременных матерей, концентрацией серотонина в плаценте и у плодов, и результирующим размером хромаффинных органов у потомства. По-видимому, молекулярные механизмы, контролирующие размер хромаффинных тканей, важны не только для естественного отбора, но и для искусственного. Например, ранее сообщалось, что одомашнивание животных сопровождается снижением размера и подавлением функции надпочечников, ответственной за реакции на страх и стресс. Гипофункция надпочечников и снижение уровня гормонов стресса хорошо документированы у одомашненных видов и были экспериментально вызваны отбором на приручаемость (Wilkins et al., 2014).

Таким образом, локальная серотонинергическая система в медулле надпочечников играет важную роль в процессе формирования этих органов у плодов, а также в так называемом пренатальном программировании поведенческих паттернов у потомства в постнатальной жизни.



**Рис. 4.** Локальная серотонинергическая система в коре зрелых надпочечников. Условные обозначения: 5HT – серотонин, Htr4/7 – рецепторы серотонина 4 или 7 типов, SERT – транспортер серотонина, АЦ – аденилатциклаза, PKA – протеинкиназа А, MAO – моноаминоксидаза, Gs – G-белки.

### ЛОКАЛЬНАЯ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что локально продуцируемый серотонин осуществляет регуляцию секреции стероидных гормонов в коре надпочечников через паракринные механизмы. Однако, организация локальной серотонинергической системы в коре значительно отличается от таковой в медулле, роли серотонин-продуцирующих и серотонин-чувствительных клеток распределены иначе (рис. 4). В коре надпочечников выработка разных стероидных гормонов разделена морфологически и функционально по зонам и регулируется независимо. Отдельно следует отметить, что в коре надпочечников у ряда видов присутствуют небольшие включения медуллярных хромаффинных клеток (Lefebvre et al., 2001), которые находятся в тесном контакте со стероидогенными клетками (Bornstein, Ehrhart-Bornstein, 1992; Bornstein et al., 1994; Lefebvre et al., 2001). Организация коры у млекопитающих характеризуется значительными межвидовыми различиями (Vinson, 2016). Гистологически в коре надпочечников выделяют три основные концен-

трические зоны – клубочковую, фасцикулярную и сетчатую (Arnold, 1866; Vinson, 2016). Наиболее выраженные отличия в структурно-функциональной организации коры отмечены между приматами и человеком в сравнении с остальными видами млекопитающих (Chen, Miller, 2013; Vinson, 2016). Складывается впечатление, что кора надпочечников подвергалась значительным изменениям в процессе эволюции, по-видимому, в связи с ее важным значением для адаптации и организации социальных взаимоотношений.

В коре надпочечников серотонин может регулировать стероидогенез как напрямую, так и опосредованно (Louiset et al., 2019). Наличие рецепторов к серотонину на эндокринных клетках обеспечивает возможность прямого действия (Lefebvre et al., 1992; Contesse et al., 1996; Lenglet et al., 2002; Louiset et al., 2019). В то же время серотонин, выделяемый нервными волокнами или тучными клетками вблизи кровеносных сосудов (Hinson et al., 1989), модулирует кровоток, который, в свою очередь, влияет на синтез стероидов (Vinson et al., 1985).

Рассматривают множественные источники серотонина в коре надпочечников (рис. 4). Типы клеток коры, в которых находят серотонин, отличаются у разных видов млекопитающих (Lefebvre et al., 1992, 1998). Например, у человека серотонин присутствует исключительно в субкапсулярных тучных клетках надпочечников, у крыс в тучных клетках и в хромаффинных клетках, а у мышей также в нервных волокнах (Verhofstad, Jonsson, 1983; Hinson et al., 1989; Fernández-Vivero et al., 1993; Bram et al., 2016; Louiset et al., 2019). Серотонин может как синтезироваться, так и захватываться в клетки, благодаря экспрессии транспортера SERT (Shanker et al., 2020). Полный комплект ферментов синтеза серотонина обнаружен исключительно в субкапсулярных тучных клетках, которые считают значимым источником серотонина не только для кортекса, но и для хромаффинных клеток медуллы. Собственно эндокринные клетки коры у изученных видов млекопитающих не содержат ТпГ (Chen, Miller, 2012; García-Iglesias et al., 2013; Swami, Weber, 2018). Интересная особенность обнаружена у человека, где экспрессия ТпГ2 появляется в коре надпочечников при патологических состояниях. Например, двусторонняя гиперплазия коры при первичной пигментной узелковой болезни надпочечников (Le Mestre et al., 2019) сопровождается появлением ТпГ2, что приводит к образованию внутринадпочечниковой серотонинергической стимулирующей петли, ответственной за гиперсекрецию кортизола (Bram et al., 2016; Le Mestre et al., 2019). В целом, в отношении патологий надпочечников человека, сопровождающихся гиперсекрецией стероидов, сообщалось об усилении активации сигнального пути серотонина (Lacroix et al., 2010; Bram et al., 2016; Louiset et al., 2019). Это позволяет предположить, что локальный серотонинергический контроль секреции стероидов может играть важную роль как в норме, так и в патогенезе первичных заболеваний надпочечников.

У некоторых видов млекопитающих клетки кортекса экспрессируют второй фермент синтеза серотонина – ДАА, что позволяет синтезировать его из 5НТР, присутствующего в биологических жидкостях (Kent, Coupland, 1984; Baker et al., 1991). Поскольку эндотелий сосудов также может экспрессировать ДАА (Rouzaud-Laborde et al., 2012), нельзя исключать возможность поступления серотонина из клеток эндотелия с учетом богатого кровоснабжения ткани надпочечников. Данное предположение требует экспериментальных подтверждений. Серотонин также может выделяться локально из нервных терминалей, иннервирующих надпочечник (Brindley et al., 2017). Существует мнение, что островки хромаффинных клеток в коре могут служить дополнитель-

ным источником серотонина благодаря присутствию в них SERT (Shanker et al., 2020).

В отличие от медуллы, эндокринные клетки в коре в норме экспрессируют транспортер серотонина SERT на крайне низком уровне (Shanker et al., 2020). При этом хронический иммобилизационный стресс значительно стимулирует экспрессию SERT в коре надпочечников (Shanker et al., 2020). Однако, этот эффект ограничен, по-видимому, островками хромаффинных клеток, лежащими в коре (Shanker et al., 2020).

Экспрессию SERT в субкапсулярных тучных клетках коры надпочечников не изучали, однако имеются основания предполагать такую возможность. Тучные клетки соединительнотканного типа способны экспрессировать SERT, в отличие от тучных клеток мукозального типа (Saito et al., 2002). Поскольку тучные клетки коры надпочечников чувствительны к активации веществом 48/80 (Hinson et al., 1989), что является характеристикой тучных клеток соединительнотканного типа (Metcalf et al., 1997), можно предположить, что они могут экспрессировать SERT. В экстрактах коры надпочечников разных видов животных обнаруживают значительное количество основного катаболита серотонина – гидроксиндолуксусной кислоты (Lefebvre et al., 1992, 2001), а также фермент катаболизма серотонина моноаминоксидазу типов А и В (Rodríguez et al., 2000; Lefebvre et al., 2001).

Паттерн экспрессии рецепторов к серотонину в коре надпочечников также отличается выраженной видоспецифичностью. В частности, у человека стероидогенный эффект серотонина опосредован рецепторами Htr4, тогда как у крыс в альдостероновом ответе на серотонин участвуют рецепторы Htr7 (Lefebvre et al., 1992; Contesse et al., 1996; Lenglet et al., 2002; Louiset et al., 2019). У мышей типы рецепторов серотонина в коре надпочечников пока не идентифицированы (Louiset et al., 2019). У всех изученных видов оба рецептора Htr4 и Htr7 в надпочечниках связаны с аденилатциклазами и цАМФ-зависимыми протеинкиназами (РКА) (рис. 4). Активация обоих этих сигнальных путей обеспечивает приток кальция через кальциевые каналы Т-типа и приводит к стимуляции стероидогенеза (Lenglet et al., 2002; Louiset et al., 2017) (рис. 4). У человека распределение рецептора Htr4, который в избытке присутствует в клубочковой зоне и слабо экспрессируется в фасцикулярной и сетчатой зонах, объясняет более высокую эффективность серотонина для стимуляции выработки минералокортикоидов, чем глюкокортикоидов и андрогенов (Louiset et al., 2019). Избыток выделенного серотонина может метаболизироваться MAO А, присутствующим в цитоплазме внутрикорковых хромаффинных клеток (Lefebvre et al., 2001) (рис. 4).

Участие серотонина в локальной паракринной регуляции секреции минералокортикоидов и глюкокортикоидов клетками коры надпочечников половозрелых млекопитающих подтверждено многочисленными исследованиями. У человека тучные клетки, находясь в тесном контакте с альдостерон-продуцирующими клетками, модулируют их работу посредством воздействия серотонина на секрецию альдостерона (Lefebvre et al., 2001; Louiset et al., 2019). Таким образом, у человека паракринная регуляция активности клеток коры надпочечников с помощью серотонина включает взаимодействие между тремя типами клеток: тучные клетки (источник серотонина), эндокринные клетки коры (серотонин-чувствительные) и внутрикорковые хромоаффинные клетки (ответственные за катаболизм выделенного серотонина) (Lefebvre et al., 2001) (рис. 4). В свою очередь, есть основания предполагать существование отрицательной обратной связи в регуляции выделения серотонина тучными клетками (Carvalho et al., 2006; Louiset et al., 2019), тем не менее, эту гипотезу еще предстоит проверить. Серотонин может также оказывать влияние на секрецию стероидов эндокринными клетками надпочечников опосредованно через модуляцию секреции цитокинов, например, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли, интерлейкина 1 (Natarajan et al., 1989; Tominaga et al., 1991; Ritchie et al., 1996; Lefebvre et al., 1998).

В контроле секреции глюкокортикоидов у человека участвуют рецепторы серотонина Htr4, а у животных – Htr7 (Lefebvre et al., 1992; Contesse et al., 1996; Lenglet et al., 2002; Louiset et al., 2019). У человека серотонин стимулирует выработку кортизола в надпочечниках через внутриклеточные сигнальные пути, также связанные с цАМФ/РКА (Lefebvre et al., 1992, 2001; Contesse et al., 2000), и это действие может усиливаться при некоторых патологиях надпочечников, сопровождающихся гиперкортизолизмом (Lefebvre et al., 2015). Аналогичные данные представлены и для других видов млекопитающих (Haning, Tait, 1970; Barbieri et al., 1984). Таким образом, через влияние на секрецию глюкокортикоидов серотонин может напрямую участвовать в регуляции реакций организма на стресс, а также в той или иной мере определять его последствия, в том числе и для самих надпочечников. Известно, что хронический иммобилизационный стресс у крыс значительно повышает экспрессию рецепторов серотонина в фасцикулярной зоне надпочечников, ответственной за синтез глюкокортикоидов (García-Iglesias et al., 2013). Все вышеперечисленное может иметь значение для адаптации организма к меняющимся условиям окружающей среды.

Именно в регуляции ответа на стресс важную роль играет взаимодействие между корой и медуллой надпочечников, и серотонин является участником этого процесса. Например, хро-

моаффинные клетки медуллы, как и тучные клетки коры (Carvalho et al., 2006), экспрессируют рецептор ангиотензина, уровень экспрессии которого увеличивается при стрессе (Armando et al., 2003). Следовательно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система важна для координации работы обоих отделов надпочечников.

Взаимосвязь коры и медуллы прослеживается не только в поддержании гомеостаза и регуляции реакции на стресс во взрослом организме, но и в развитии надпочечников. Например, глюкокортикоидные гормоны, секретлируемые корой надпочечников, способствуют дифференцировке симпатoadреналовых предшественников в хромоаффинные клетки медуллы в эмбриогенезе, в частности, индуцируют экспрессию фенилэтанолмин N-метилтрансферазы (фермента синтеза адреналина) (Anderson, 1993; Finotto et al., 1999). Несмотря на то, что кора и медулла надпочечников развиваются и функционируют в тесном взаимодействии, по происхождению они не являются родственными. Начиная с 1930х годов (Zwemer et al., 1938; Vinson, 2016) постепенно накапливались сведения, на основании которых складывалось современное представление о развитии коры надпочечников. У млекопитающих она возникает из адреногонадального зародыша, происходящего из целомического эпителия и нижележащей промежуточной (мезонефрической) мезодермы в течение 4–6-й недели беременности у человека и на Э10 у мышей (Ikeda et al., 1994; Hatano et al., 1996; Yates et al., 2013). Затем адреногонадальный зародыш делится на зачатки надпочечников и гонад (Goto et al., 2006; Yates et al., 2013), и мигрирует к месту окончательной закладки органов. К 9-й неделе беременности у человека (Э13 у мыши) внутрь зачатка надпочечников проникают предшественники хромоаффинных клеток, образуя центральный мозговой слой. Вместе с этим происходит активная васкуляризация зачатка органа, его зонирование и инкапсуляция (Xing et al., 2015; Vinson, 2016; Finko et al., 2019). С этого момента и до рождения железа увеличивается в размерах примерно в 8–10 раз (Yates et al., 2013), а третья кортикальная зона у человека становится оформленной к 14-ти неделям беременности (Goto et al., 2006; Yates et al., 2013).

Тучные клетки в субкапсулярной области надпочечников плода человека появляются в возрасте 16–18-ти недель (Naccache et al., 2016). Увеличение плотности тучных клеток надпочечников предшествует экспрессии альдостеронсинтазы плода (Naccache et al., 2016). Это позволяет предположить, что тучные клетки могут играть значительную роль в дифференцировке эндокринных клеток коры у плодов. Начало секреции минералокортикоидов и глюкокортикоидов в эмбриогенезе все еще остается предметом дискуссий (Goto et al., 2006; Naccache et al., 2016), тем не менее понятно, что к этому мо-

менту в развивающейся коре уже присутствуют тучные клетки и сигнальный путь серотонина, что свидетельствует о пространственно-временной корреляции с экспрессией стероидогенных ферментов.

До настоящего времени роль серотонина в регуляции развития коры надпочечников непосредственно не изучали. Однако существуют многочисленные свидетельства, косвенно подтверждающие важность серотонина в этом процессе, например, исследования животных с нокаутами различных компонентов серотонинергической системы говорят о значимости транспортера SERT. Содержание серотонина в надпочечниках резко снижено у мышей или крыс с дефицитом SERT (Linder et al., 2009; Brindley et al., 2016; Louiset et al., 2019). Мыши с подавлением экспрессии транспортера серотонина (SERT+/- и SERT-/-) более чувствительны к стрессу, чем мыши SERT+/+, и у них значительно снижена экспрессия гена рецептора глюкокортикоидов (GR), в том числе и в коре надпочечников (Adames et al., 2006; Li, 2006; Jiang et al., 2009). Сравнение мышей с нокаутами SERT и TпГ позволяет заключить, что избыток серотонина может быть более критичен в развитии коры, чем недостаток. Эта закономерность прослеживается не только в отношении надпочечников, но также и других органов (Nordquist, Orelan, 2010; St-Pierre et al., 2016; Kameneva, Melnikova et al., 2022). Например, у мышей SERT-/- повышенный уровень внеклеточного серотонина приводит к ряду структурных аномалий мозга (Kalueff et al., 2010), в то время как у нокаутных по TпГ2 структура мозга не нарушена (Gutknecht et al., 2012). Концептуально аналогичные результаты показывает применение селективных ингибиторов SERT в эмбриональном развитии мышей (Noorlander et al., 2008; St-Pierre et al., 2016).

Кроме того, как упоминалось выше, временное повышение уровня серотонина у плодов в период формирования надпочечников приводит к долгосрочным изменениям в поведении потомства, в первую очередь в реакциях на стресс (Kameneva, Melnikova et al., 2022). Весьма вероятно, что эти изменения обусловлены отклонениями в развитии не только медуллы надпочечников, но и кортекса, в силу тесной взаимосвязи этих компартментов в регуляции ответа на стресс. Поэтому детальное изучение роли серотонина в развитии коры надпочечников представляется целесообразным и перспективным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ существующих данных позволяет заключить, что в коре и медулле надпочечников присутствует и функционирует локальная серотонинергическая система, которая играет важную роль в регуляции секреции гормонов по-

средством аутокринно-паракринных механизмов. Локальная серотонинергическая система надпочечников может играть также интегрирующую роль в отношении функционирования коры и медуллы как целостного органа, ответственного за комплексную физиологическую реакцию организма на стресс. Исследования последних лет показали, что локальное значение серотонина не ограничивается его регуляторным влиянием в зрелых надпочечниках, а распространяется также на контроль формирования этого органа в эмбриогенезе. И хотя последнее доказано в отношении медуллы, существуют веские основания предполагать, что регуляторная роль серотонина распространяется также и на развитие кортекса. Отдельно следует подчеркнуть, что наличие серотонин-чувствительных клеток делает орган восприимчивым к колебаниям уровня циркулирующего в крови серотонина, что обеспечивает возможность системной гуморальной координации работы органов. В таком аспекте становится понятна важность локальных серотонинергических систем для медицины. Известно, что концентрация серотонина в плазме крови может значительно повышаться, например, при сердечно-сосудистых заболеваниях (гипертония, тромбоз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), а также при сепсисе (Vikenes et al., 1999; Brindley et al., 2016). Примечательно, что уровень внеклеточного серотонина возрастает также при использовании антидепрессантов из группы блокаторов транспортера серотонина, которые все шире применяются в мировой практике. Важная роль надпочечников в поддержании гомеостаза указывает на необходимость учитывать физиологическое взаимодействие между циркулирующим серотонином и функцией надпочечников в патогенезе ряда заболеваний. Особо следует отметить важность серотонина в пренатальном развитии, где он выступает как связующий фактор между окружающей средой и формирующимся организмом, и может регулировать процессы развития в контексте изменений окружающей среды. Это открывает большой потенциал для негенетического контроля развития как надпочечников, так и других периферических органов, в которых присутствуют локальные серотонинергические системы. Иными словами, функция серотонина на всех этапах индивидуального развития много шире, чем мы могли себе представить совсем недавно.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Рисунки к обзору подготовлены с использованием интернет-ресурса BioRender (<https://biorender.com/>).

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН № ГЗ 0088-2021-0020 2022 г.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящий обзор не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы внесли одинаковый вклад в подготовку и написание текста обзора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лифанцева Н.В., Конеева Ц.О., Воронежская Е.Е. и др. Экспрессия компонентов серотонинергической системы в развивающемся тимусе крыс // Доклады Академии наук (Биохимия, биофизика, молекулярная биология). 2017. Т. 477. № 6. С. 745–748.
- Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood–brain barrier permeability // Cellular and Molecular Neurobiology. 2000. V. 20. № 2. P. 131–147.
- Adamec R., Burton P., Blundell J. et al. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice // Behavioural Brain Research. 2006. V. 170. № 1. P. 126–140.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.02.012>
- Albillos A., Dernick G., Horstmann H., et al. The exocytotic event in chromaffin cells revealed by patch amperometry // Nature. 1997. V. 389. № 6650. P. 509–512.
- Alexander S.P.H., Benson H.E., Faccenda E., et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors // British J. Pharmacology. 2013. V. 170. № 8. P. 1459–1581.  
<https://doi.org/10.1111/bph.12445>
- Amireault P., Sibon D., Côté F. Life without peripheral serotonin: insights from tryptophan hydroxylase 1 knockout mice reveal the existence of paracrine/autocrine serotonergic networks // ACS Chemical Neuroscience. 2013. V. 4. № 1. P. 64–71.  
<https://doi.org/10.1021/cn300154j>
- Anantharam A., Bittner M.A., Aikman R.L. et al. A new role for the dynamin GTPase in the regulation of fusion pore expansion // Molecular Biology of the Cell. 2011. V. 22. № 11. P. 1907–1918.  
<https://doi.org/10.1091/mbc.e11-02-0101>
- Anderson D.J. Cell fate determination in the peripheral nervous system: the sympathoadrenal progenitor // J. Neurobiology. 1993. V. 24. № 2. P. 185–198.  
<https://doi.org/10.1002/neu.480240206>
- Anderson D.J., Carnahan J.F., Michelsohn A. et al. Antibody markers identify a common progenitor to sympathetic neurons and chromaffin cells *in vivo* and reveal the timing of commitment to neuronal differentiation in the sympathoadrenal lineage // J. Neuroscience. 1991. V. 11. № 11. P. 3507–3519.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-11-03507.1991>
- Armando I., Tjurmina O.A., Li Q. et al. The serotonin transporter is required for stress-evoked increases in adrenal catecholamine synthesis and angiotensin II AT2 receptor expression // Neuroendocrinology. 2003. V. 78. № 4. P. 217–225.  
<https://doi.org/10.1159/000073705>
- Arnold J. Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren // Virchows Archiv. 1866. V. 35. № 1. P. 64–107.  
<https://doi.org/10.1007/BF01979887>
- Bader M. Serotonylation: serotonin signaling and epigenetics // Frontiers in Molecular Neuroscience. 2019. V. 12. P. 288.  
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00288>
- Baker H., Abate C., Szabo A. et al. Species-specific distribution of aromatic L-amino acid decarboxylase in the rodent adrenal gland, cerebellum, and olfactory bulb // J. Comparative Neurology. 1991. V. 305. № 1. P. 119–129.  
<https://doi.org/10.1002/cne.903050111>
- Barbieri C., Sala M., Bigatti G. et al. Serotonergic regulation of cortisol secretion in dogs // Endocrinology. 1984. V. 115. № 2. P. 748–751.  
<https://doi.org/10.1210/endo-115-2-748>
- Bauer M.B., Currie K.P.M. Adrenal Medulla Hormones // Hormonal Signaling in Biology and Medicine. Academic Press. 2020. P. 635–653.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813814-4.00029-8>
- Bedi U.S., Arora R. Cardiovascular manifestations of post-traumatic stress disorder // Journal of the National Medical Association. 2007. V. 99. № 6. P. 642.
- Betke K.M., Wells C.A., Hamm H.E. GPCR mediated regulation of synaptic transmission // Prog. Neurobiol. 2012. V. 96. № 3. P. 304–321. PMID: 22307060; PMCID: PMC3319362.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.01.009>
- Bonnin A., Goeden N., Chen K. et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain // Nature. 2011. V. 472. № 7343. P. 347–350.
- Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. Ultrastructural evidence for a paracrine regulation of the rat adrenal cortex mediated by the local release of catecholamines from chromaffin cells // Endocrinology. 1992. V. 131. № 6. P. 3126–3128.  
<https://doi.org/10.1210/en.131.6.3126>
- Bornstein S.R., Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M. et al. Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions // The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism. 1994. V. 78. № 1. P. 225–232.  
<https://doi.org/10.1210/jcem.78.1.7507122>
- Bram Z., Louiset E., Ragazzon B. et al. PKA regulatory subunit 1A inactivating mutation induces serotonin signaling in primary pigmented nodular adrenal disease // JCI Insight. 2016. V. 1. № 15. P. e87958.  
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.87958>

- Brindley M.B., Bauer R.D., Blakely K.P. et al.* An interplay between the serotonin transporter (SERT) and 5-HT receptors controls stimulus-secretion coupling in sympathoadrenal chromaffin cells // *Neuropharmacology*. 2016. V. 110. P. 438–448.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.015>
- Brindley M.B., Bauer R.D., Blakely K.P.M. et al.* Serotonin and serotonin transporters in the adrenal medulla: a potential hub for modulation of the sympathetic stress response // *ACS Chemical Neuroscience*. 2017. V. 8. № 5. P. 943–954.  
<https://doi.org/10.1021/acscemneuro.7b00026>
- Brindley R.L., Bauer M.B., Walker L.A. et al.* Adrenal serotonin derives from accumulation by the antidepressant-sensitive serotonin transporter // *Pharmacological Research*. 2019. V. 140. P. 56–66.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.008>
- Briscoe V.J., Ertl A.C., Tate D.B. et al.* Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on counterregulatory responses to hypoglycemia in healthy individuals // *Diabetes*. 2008. V. 57. № 9. P. 2453–2460.  
<https://doi.org/10.2337/db08-0236>
- Carvalho R.F., Ribeiro R.A., Falcão R.A. et al.* Angiotensin II potentiates inflammatory edema in rats: Role of mast cell degranulation // *European Journal Pharmacology*. 2006. V. 540. № 1–3. P. 175–182.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.04.014>
- Chan S.A., Doreian B., Smith C.* Dynamin and myosin regulate differential exocytosis from mouse adrenal chromaffin cells // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2010. V. 30. № 8. P. 1351–1357.
- Chen G.L., Miller G.M.* Advances in tryptophan hydroxylase-2 gene expression regulation: New insights into serotonin–stress interaction and clinical implications // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2012. V. 159. № 2. P. 152–171.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32023>
- Chen G.L., Miller G.M.* Tryptophan hydroxylase-2: an emerging therapeutic target for stress disorders // *Biochemical Pharmacology*. 2013. V. 85. № 9. P. 1227–1233.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.02.018>
- Chen H.J., Antonson A.M., Rajasekera T.A. et al.* Prenatal stress causes intrauterine inflammation and serotonergic dysfunction, and long-term behavioral deficits through microbe- and CCL2-dependent mechanisms // *Translational Psychiatry*. 2020. V. 10. № 1. P. 1–12.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-00876-5>
- Contesse V., Hamel C., Lefebvre H. et al.* Activation of 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptors causes calcium influx in adrenocortical cells: involvement of calcium in 5-hydroxytryptamine-induced steroid secretion // *Molecular Pharmacology*. 1996. V. 49. № 3. P. 481–493.
- Contesse V., Lefebvre H., Lenglet S. et al.* Role of 5-HT in the regulation of the brain-pituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on adrenocortical cells // *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*. 2000. V. 78. № 12. P. 967–983.  
<https://doi.org/10.1139/y00-098>
- Côté E., Thevenot C., Fligny Y. et al.* Disruption of the non-neuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. V. 100. № 23. P. 13525–13530.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2233056100>
- Fernández-Vivero J., Rodríguez-Sánchez F., Verástegui C. et al.* Immunocytochemical distribution of serotonin and neuropeptide Y, NPY in mouse adrenal gland // *Histology and Histopathology*. 1993. V. 8. № 3. P. 509–520. PMID: 8358162.
- Finco I., Mohan D.R., Hammer G.D. et al.* Regulation of stem and progenitor cells in the adrenal cortex // *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2019. V. 8. P. 66–71.  
<https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.07.009>
- Finotto S., Krieglstein K., Schober A. et al.* Analysis of mice carrying targeted mutations of the glucocorticoid receptor gene argues against an essential role of glucocorticoid signalling for generating adrenal chromaffin cells // *Development*. 1999. V. 126. № 13. P. 2935–2944.  
<https://doi.org/10.1242/dev.126.13.2935>
- Furlan A., Dyachuk V., Kastrić M.E. et al.* Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla // *Science*. 2017. V. 357. № 6346. P. eaal3753.  
<https://doi.org/10.1126/science.aal3753>
- García-Iglesias B.B., Mendoza-Garrido M.E., Gutiérrez-Ospina G. et al.* Sensitization of restraint-induced corticosterone secretion after chronic restraint in rats: involvement of 5-HT<sub>7</sub> receptors // *Neuropharmacology*. 2013. V. 71. P. 216–227.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.013>
- Goeden N., Velasquez J., Arnold K.A. et al.* Maternal inflammation disrupts fetal neurodevelopment via increased placental output of serotonin to the fetal brain // *Journal Neuroscience*. 2016. V. 36. № 22. P. 6041–6049.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-15.2016>
- Goto M., Hanley K.P., Marcos J. et al.* In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development // *The Journal Clinical Investigation*. 2006. V. 116. № 4. P. 953–960.  
<https://doi.org/10.1172/JCI25091>
- Gutknecht L., Araragi N., Merker S. et al.* Impacts of brain serotonin deficiency following Tph2 inactivation on development and raphe neuron serotonergic specification // *PLoS One*. 2012. e43157.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043157>
- Haning R., Tait J.F.* In vitro effects of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells // *Endocrinology*. 1970. V. 87. № 6. P. 1147–1167.  
<https://doi.org/10.1210/endo-87-6-1147>
- Hatano O., Takakusu A., Nomura M. et al.* Identical origin of adrenal cortex and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1 // *Genes to Cells*. 1996. V. 1. № 7. P. 663–671.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1996.00254.x>
- Hinson J.P., Vinson G.P., Pudney J. et al.* Adrenal mast cells modulate vascular and secretory responses in the intact adrenal gland of the rat // *Journal Endocrinology*. 1989. V. 121. № 2. P. 253–NP.  
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1210253>

- Huber K., Kalcheim C., Unsicker K. The development of the chromaffin cell lineage from the neural crest // *Autonomic Neuroscience*. 2009. V. 151. № 1. P. 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.07.020>
- Ikeda Y., Shen W.H., Ingraham H.A. et al. Developmental expression of mouse steroidogenic factor-1, an essential regulator of the steroid hydroxylases // *Molecular Endocrinology*. 1994. V. 8. № 5. P. 654–662. <https://doi.org/10.1210/mend.8.5.8058073>
- Jewell M.L., Currie K.P.M. Control of Ca V 2 calcium channels and neurosecretion by heterotrimeric G protein coupled receptors // *Modulation of Presynaptic Calcium Channels*. Springer, Dordrecht, 2013. P. 101–130.
- Jiang X., Wang J., Luo T. et al. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its feedback regulation in serotonin transporter knockout mice // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. V. 34. № 3. P. 317–331. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.011>
- Kalueff A.V., Olivier J.D.A., Nonkes L.J.P. et al. Conserved role for the serotonin transporter gene in rat and mouse neurobehavioral endophenotypes // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010. V. 34. № 3. P. 373–386. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.08.003>
- Kameneva P., Artemov A.V., Kastriti M.E. et al. Single-cell transcriptomics of human embryos identifies multiple sympathoblast lineages with potential implications for neuroblastoma origin // *Nat. Genet.* 2021. V. 53. № 5. P. 694–706. PMID: 33833454; PMCID: PMC7610777. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00818-x>
- Kameneva P., Melnikova V.I., Kastriti M.E. et al. Serotonin limits generation of chromaffin cells during adrenal organ development // *Nature Communications*. 2022. V. 13. № 1. P. 1–21.
- Kastriti M.E., Kameneva P., Kamenev D. et al. Schwann cell precursors generate the majority of chromaffin cells in Zuckerkandl organ and some sympathetic neurons in paraganglia // *Front. Mol. Neurosci.* 2019. V. 25. № 12. P. 6. PMID: 30740044; PMCID: PMC6355685. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00006>
- Kent C., Coupland R.E. On the uptake and storage of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan and catecholamines by adrenal chromaffin cells and nerve endings // *Cell and Tissue Research*. 1984. V. 236. № 1. P. 189–195.
- Kvetnansky R., Lu X., Ziegler M.G. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems // *Advances in Pharmacology*. 2013. V. 68. P. 359–397. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00017-8>
- Lacroix A., Bourdeau I., Lampron A. et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction // *Clinical Endocrinology*. 2010. V. 73. № 1. P. 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x>
- Lefebvre H., Compagnon P., Contesse V. et al. Production and metabolism of serotonin (5-HT) by the human adrenal cortex: paracrine stimulation of aldosterone secretion by 5-HT // *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. V. 86. № 10. P. 5001–5007. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7917>
- Lefebvre H., Contesse V., Delarue C. et al. Serotonin-induced stimulation of cortisol secretion from human adrenocortical tissue is mediated through activation of a serotonin<sub>4</sub> receptor subtype // *Neuroscience*. 1992. V. 47. № 4. P. 999–1007. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90047-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90047-6)
- Lefebvre H., Contesse V., Delarue C. et al. Serotonergic regulation of adrenocortical function // *Horm. Metab. Res.* 1998. V. 30. № 6–7. P. 398–403. PMID: 9694569. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978904>
- Lefebvre H., Duparc C., Prevost G. et al. Paracrine control of steroidogenesis by serotonin in adrenocortical neoplasms // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015. V. 408. P. 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.013>
- Le Mestre J., Duparc C., Reznik Y. et al. Illicit upregulation of serotonin signaling pathway in adrenals of patients with high plasma or intra-adrenal ACTH levels // *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. V. 104. № 11. P. 4967–4980. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00425>
- Lenglet S., Louiset E., Delarue C. et al. Activation of 5-HT<sub>7</sub> receptor in rat glomerulosa cells is associated with an increase in adenylyl cyclase activity and calcium influx through T-type calcium channels // *Endocrinology*. 2002. V. 143. № 5. P. 1748–1760. <https://doi.org/10.1210/endo.143.5.8817>
- Li Q. Cellular and molecular alterations in mice with deficient and reduced serotonin transporters // *Molecular Neurobiology*. 2006. V. 34. № 1. P. 51–65.
- Li Y., Hadden C., Cooper A. et al. Sepsis-induced elevation in plasma serotonin facilitates endothelial hyperpermeability // *Scientific Reports*. 2016. V. 6. № 1. P. 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep22747>
- Linder A.E., Beggs K.M., Burnett R.J. et al. Body distribution of infused serotonin in rats // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2009. V. 36. № 5–6. P. 599–601. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05147.x>
- Liu J., Huang S., Li G. et al. High housing density increases stress hormone- or disease-associated fecal microbiota in male Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*) // *Hormones and Behavior*. 2020. V. 126. P. 104838. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104838>
- Louiset E., Duparc C., Lefebvre H. Role of serotonin in the paracrine control of adrenal steroidogenesis in physiological and pathophysiological conditions // *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2019. V. 8. P. 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.07.003>
- Louiset E., Duparc C., Lenglet S. et al. Role of cAMP/PKA pathway and T-type calcium channels in the mechanism of action of serotonin in human adrenocortical cells // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017. V. 441. P. 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.008>
- Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A. Mast cells // *Physiological Reviews*. 1997. V. 77. № 4. P. 1033–1079. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.4.1033>
- Muma N.A., Mi Z. Serotonylation and transamidation of other monoamines // *ACS Chemical Neuroscience*. 2015. V. 6. № 7. P. 961–969. <https://doi.org/10.1021/cn500329r>
- Naccache A., Louiset E., Duparc C. et al. Temporal and spatial distribution of mast cells and steroidogenic enzymes

- in the human fetal adrenal // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016. V. 434. P. 69–80.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.06.015>
- Natarajan R., Ploszaj S., Horton R. et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 are potent inhibitors of angiotensin-II-induced aldosterone synthesis // *Endocrinology*. 1989. V. 125. № 6. P. 3084–3089.  
<https://doi.org/10.1210/endo-125-6-3084>
- Noorlander C.W., Ververs F.F., Nikkels P.G. et al.* Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and life-long behavioral abnormalities // *PLoS One*. 2008. V. 3. № 7. P. e2782.
- Nordquist N., Oreland L.* Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders—a review // *Upsala Journal Medical Sciences*. 2010. V. 115. № 1. P. 2–10.  
<https://doi.org/10.3109/03009730903573246>
- Paine N.J., Watkins L.L., Blumenthal J.A. et al.* Associations of Depressive and Anxiety Symptoms with 24-hour Urinary Catecholamines in individuals with untreated high blood pressure // *Psychosomatic Medicine*. 2015. V. 77. № 2. P. 136.  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000144>
- Paulmann N., Grohmann M., Voigt, J.P. et al.* Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells by protein serotonylation // *PLoS Biology*. 2009. V. 7. № 10. P. e1000229.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000229>
- Rapport M.M., Green A.A., Page I.H.* Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization // *J. Biol. Chem.* 1948. V. 176. № 3. P. 1243–1251. PMID: 18100415176.
- Ritchie P.K., Knight H.H., Ashby M. et al.* Serotonin increases interleukin-6 release and decreases tumor necrosis factor release from rat adrenal zona glomerulosa cells *in vitro* // *Endocrine*. 1996. V. 5. № 3. P. 291–297.
- Ritzen M., Hammarstroem L., Ullberg S.* Autoradiographic distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan in the mouse // *Biochem. Pharmacol.* 1965. V. 14. P. 313–321. PMID: 14314328.  
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(65\)90196-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(65)90196-6)
- Rodríguez M.J., Saura J., Finch C.C. et al.* Localization of monoamine oxidase A and B in human pancreas, thyroid, and adrenal glands // *Journal Histochemistry & Cytochemistry*. 2000. V. 48. № 1. P. 147–151.  
<https://doi.org/10.1177/002215540004800115>
- Rouzaud-Laborde C., Hanoun N., Baysal I. et al.* Role of endothelial AADC in cardiac synthesis of serotonin and nitrates accumulation // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 7. P. e34893.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034893>
- Sabban E.L., Nankova B.B., Serova L.I. et al.* Regulation of gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes by stress // *Advances in Pharmacology*. Academic Press, 1997. V. 42. P. 564–567.  
[https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)60813-3](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(08)60813-3)
- Saito T., Fujimoto W., Yanase H. et al.* Immunohistochemical localization of serotonin transporter in the adrenal chromaffin cells and mast cells of mice // *Biomedical Research*. 2002. V. 23. № 6. P. 277–286.  
<https://doi.org/10.2220/biomedres.23.277>
- Sanders N.M., Wilkinson C.W., Taborsky Jr. et al.* The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline enhances counterregulatory responses to hypoglycemia // *American Journal Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008. V. 294. № 5. P. E853–E860.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00772.2007>
- Schroeter S., Levey A.I., Blakely R.D.* Polarized expression of the antidepressant-sensitive serotonin transporter in epinephrine-synthesizing chromaffin cells of the rat adrenal gland // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 1997. V. 9. № 3. P. 170–184.  
<https://doi.org/10.1006/mcne.1997.0619>
- Shanker S., Saroj N., Cordova E.J. et al.* Chronic restraint stress induces serotonin transporter expression in the rat adrenal glands // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2020. V. 518. P. 110935.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110935>
- St-Pierre J., Laurent L., King S. et al.* Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development // *Placenta*. 2016. V. 48. P. S66–S71.  
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.11.013>
- Swami T., Weber H.C.* Updates on the biology of serotonin and tryptophan hydroxylase // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2018. V. 25. № 1. P. 12–21.  
<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000383>
- Tjurmina O.A., Armando I., Saavedra J.M. et al.* Exaggerated adrenomedullary response to immobilization in mice with targeted disruption of the serotonin transporter gene // *Endocrinology*. 2002. V. 143. № 12. P. 4520–4526.  
<https://doi.org/10.1210/en.2002-220416>
- Tominaga T., Fukata J., Naito Y. et al.* Prostaglandin-dependent *in vitro* stimulation of adrenocortical steroidogenesis by interleukins // *Endocrinology*. 1991. V. 128. № 1. P. 526–531.  
<https://doi.org/10.1210/endo-128-1-526>
- Vandenbergh D.J., Mori N., Anderson D.J.* Co-expression of multiple neurotransmitter enzyme genes in normal and immortalized sympathoadrenal progenitor cells // *Developmental Biology*. 1991. V. 148. № 1. P. 10–22.  
[https://doi.org/10.1016/0012-1606\(91\)90313-R](https://doi.org/10.1016/0012-1606(91)90313-R)
- Verhofstad A.A.J., Jonsson G.* Immunohistochemical and neurochemical evidence for the presence of serotonin in the adrenal medulla of the rat // *Neuroscience*. 1983. V. 10. № 4. P. 1443–1453.  
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90125-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90125-2)
- Vikenes K., Farstad M., Nordrehaug J.E.* Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events // *Circulation*. 1999. V. 100. № 5. P. 483–489.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.5.483>
- Vinson G.P.* Functional zonation of the adult mammalian adrenal cortex // *Frontiers in Neuroscience*. 2016. V. 10. P. 238.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00238>
- Vinson G.P., Pudney J.A., Whitehouse B.J.* The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis // *Journal Endocrinology*. 1985. V. 105. № 2. P. 285–NP.  
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1050285>
- Walther D.J., Peter J.U., Winter S. et al.* Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that

- triggers platelet  $\alpha$ -granule release // *Cell*. 2003. V. 115. № 7. P. 851–862.  
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)01014-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)01014-6)
- Walther A., Petri E., Peter C. et al. Selective serotonin-receptor antagonism and microcirculatory alterations during experimental endotoxemia // *Journal of Surgical Research*. 2007. V. 143. № 2. P. 216–223.  
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.08.021>
- Weinstein A.A., Deuster P.A., Francis J.L. et al. Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression // *Biological Psychology*. 2010. V. 84. № 2. P. 228–234.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.01.016>
- Weiss O. Über die Wirkungen von Blutserum-Injectionen ins Blut // *Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*. 1896. V. 65. № 3. P. 215–230.  
<https://doi.org/10.1007/BF01661741>
- Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The “domestication syndrome” in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics // *Genetics*. 2014. V. 197. № 3. P. 795–808.  
<https://doi.org/10.1534/genetics.114.165423>
- Winkler H., Westhead E. The molecular organization of adrenal chromaffin granules // *Neuroscience*. 1980. V. 5. № 11. P. 1803–1823.  
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(80\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(80)90031-7)
- Wong D.L., Tai T.C., Wong-Faull D.C. et al. Epinephrine: A short- and long-term regulator of stress and development of illness // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012. V. 32. № 5. P. 737–748.
- Xing Y., Lerario A.M., Rainey W. et al. Development of adrenal cortex zonation // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2015. V. 44. № 2. P. 243–274.  
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.001>
- Yates R., Katugampola H., Cavlan D. et al. Adrenocortical development, maintenance, and disease // *Current Topics in Developmental Biology*. 2013. V. 106. P. 239–312.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00007-9>
- Yoon E.J., Gerachshenko T., Spiegelberg B.D. et al. G $\beta$  $\gamma$  interferes with Ca<sup>2+</sup>-dependent binding of synaptotagmin to the soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) complex // *Molecular Pharmacology*. 2007. V. 72. № 5. P. 1210–1219.  
<https://doi.org/10.1124/mol.107.039446>
- Yu Z., Ohba M., Nakamura M. et al. Dynamics of platelet mobilisation into lungs in response to 5-hydroxytryptamine (serotonin) in mice // *Thrombosis and Haemostasis*. 2009. V. 102. № 12. P. 1251–1258.  
<https://doi.org/10.1160/TH08-06-0406>
- Ziegler M.G., Elayan H., Milic M. et al. Epinephrine and the metabolic syndrome // *Current Hypertension Reports*. 2012. V. 14. № 1. P. 1–7.
- Zurawski Z., Rodriguez S., Hyde K. et al. G $\beta$  $\gamma$  binds to the extreme C terminus of SNAP25 to mediate the action of Gi/o-coupled G protein-coupled receptors // *Molecular Pharmacology*. 2016. V. 89. № 1. P. 75–83.  
<https://doi.org/10.1124/mol.115.101600>
- Zwemer R.L., Wotton R.M., Norkus M.G. A study of cortico-adrenal cells // *The Anatomical Record*. 1938. V. 72. № 2. P. 249–263.  
<https://doi.org/10.1002/ar.1090720210>

## Serotonin and Adrenals: Regulation of Functions, Regulation of Development

V. I. Melnikova<sup>1, \*</sup> and N. S. Bondarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Koltzov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia

\*e-mail: v\_melnikova@mail.ru

Serotonin is not only a neurotransmitter, but also an important humoral regulator of various physiological processes outside the central nervous system. In the last decade, the concept of local serotonergic systems in peripheral organs, where serotonin realizes its effects via autocrine/paracrine mechanisms, has been developing. Such local systems have already been described in the pancreas, thymus, mammary gland, and bone marrow. We consider that a similar local serotonergic system is also characteristic of the adrenal glands. These paired organs are a key component of the mammalian endocrine system, providing a complex physiological response to stress. The adrenal glands consist of two parts distinct in origin and function – the cortex and medulla, while serotonin plays an important role in regulation of hormone secretion in both of these structures. This review is aimed to analyze the structure of the local serotonergic system in the adrenal gland, as well as its role both in the regulation of adrenal functions in adult animals and in the formation of adrenals in embryogenesis. Analysis of the available data suggests that local serotonergic systems makes an organ susceptible to fluctuations in the level of serotonin circulating in the blood at all stages of ontogenesis. Thus, local sensitivity to serotonin provides the possibility of systemic humoral coordination of the development and functioning of the adrenal glands and other peripheral organs. From this perspective, the importance of local serotonergic systems for developmental biology and medicine gains insight.

**Keywords:** adrenals, serotonin, local serotonergic system, medulla, cortex, ontogenesis, catecholamines, steroid hormones, stress, sympathoadrenal system