

© Л.И.Хожай, 2017
УДК 611.818.6:65:599.323.4

Л.И.Хожай

ЭКСПРЕССИЯ МЕТАБОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ mGluR2/3 В ВЕНТОЛАТЕРАЛЬНОЙ ЧАСТИ ЯДРА ОДИНОЧНОГО ПУТИ У КРЫС В РАННИЙ ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД В НОРМЕ И ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОМ ДЕФИЦИТЕ СЕРОТОНИНА

Лаборатория онтогенеза нервной системы (зав. — чл.-кор. РАН проф. В.А.Отеллин), ФГБУН «Институт физиологии им. И.П.Павлова» РАН, Санкт-Петербург

Цель — изучить динамику экспрессии метаботропных рецепторов mGluR2/3 в вентральном и латеральном респираторных субъядрах ядра одиночного пути (ЯОП) в ранний постнатальный период в норме и при пренатальном дефиците серотонина у крыс.

Материал и методы. Работа проведена на лабораторных крысах линии Вистар (n=19). Для ингибирования триптофангидроксилазы использовали параклорфенилаланин. Вентральное и латеральное респираторные субъядра ЯОП исследовали на 5-, 10-е и 20-е сутки. С помощью иммуногистохимического метода изучали распределение метаботропных рецепторов mGluR2 и mGluR3 (mGluR2/3).

Результаты. В течение первой постнатальной недели в обоих субъядрах имеет место высокий уровень экспрессии mGluR2/3. Во время 2-й недели происходит резкое снижение экспрессии mGluR2/3, а к концу 3-й недели она вновь повышается. Снижение содержания серотонина в пренатальный период оказывает влияние на интенсивность экспрессии mGluR2/3 в обоих субъядрах ЯОП. Во время раннего постнатального периода отмечено значительное сокращение (более чем в 2 раза) экспрессии рецепторов mGluR2/3 во все исследованные сроки, при этом оно выражено значительно в вентральном субъядре.

Выводы. Во время раннего постнатального периода происходит изменение уровня экспрессии глутаматных метаботропных рецепторов mGluR2/3 в вентролатеральной части ЯОП. Дефицит серотонина вызывает резкое снижение экспрессии рецепторов mGluR2/3 в респираторных субъядрах во время раннего постнатального периода.

Ключевые слова: головной мозг, ядро одиночного пути, респираторные субъядра, метаботропные рецепторы глутамата, серотонин

Интеграция информации, приходящей в ядро одиночного пути (ЯОП) от висцеральных органов (респираторных, кардиоваскулярных и др.), опосредуется классическими нейротрансмиттерами, из которых основным возбуждающим является глутамат [1, 3]. Его высвобождение и передача импульсов регулируются различными медиаторами и их рецепторными системами — глутамата, GABA, серотонина [10]. В ЦНС передача глутамата может или усиливаться, или уменьшаться в зависимости от активации специфических рецепторов, в частности, определенных подтипов метаботропных рецепторов глутамата (mGluRs). В ЯОП эти рецепторные подтипы присутствуют в синапсах и широко распространены как на пресинаптических терминалах афферентных волокон, так и телах нейронов. Метаботропные рецепторы глутамата делят на 3 группы на основании гомологии аминокислотных последовательностей. Подтипы рецепторов mGluR2 и mGluR3 (mGluR2/3) вхо-

дят в группу II, локализуются преимущественно на пресинаптических терминалах, связываются с аденилатциклазой и являются ауторецепторами, ингибирующими высвобождение глутамата путем блокирования потенциал-зависимых ионных кальциевых каналов, этим значительно снижая его синаптическую передачу [4, 15, 19].

Считают, что mGluR2/3 выполняют функцию модулятора передачи глутамата, регулирующего высвобождение трансммиттера, и их активация, в отличие от их ионотропных аналогов, не приводит к быстрому электрофизиологическому ответу [6]. Такое опосредование и контроль высвобождения возбуждающего трансммиттера в ЯОП этой рецепторной сетью играют важную роль в механизмах баланса возбуждения и торможения нейронов в респираторных субъядрах ЯОП (при обработке поступающей информации), особенно в ранние постнатальные сроки развития (т. е. в период созревания дыхательной системы

Сведения об авторе:

Хожай Людмила Ивановна (e-mail: astarta0505@mail.ru), лаборатория онтогенеза нервной системы, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

у млекопитающих и человека), когда могут возникать патологические изменения в структуре дыхательных ядер, приводящие, в свою очередь, к развитию респираторных дисфункций. Несмотря на это, практически не уделяется внимания исследованию динамики экспрессии метаболитных рецепторов mGluR2/3 в респираторных субъядрах ЯОП в ранний постнатальный период.

Установлено, что в ЯОП в нейротрансмиссию глутамата из висцеральных афферентов, наряду с другими трансмисситами, вовлекается серотонин (5-НТ) [18]. В субъядрах ЯОП присутствует значительное количество серотонергических волокон, приходящих из медуллярных ядер шва [20]. Выявлено, что здесь имеет место постоянное спонтанное высвобождение 5-НТ из терминалей серотонинергических волокон, при этом регуляция нейротрансмиссии медиатора осуществляется его системой обратного захвата [7]. В ЯОП происходит интенсивная экспрессия рецепторов 5-НТ (в основном подтипов 5-НТ₃ и 5-НТ_{1A}), локализующихся преимущественно пресинаптически на афферентных терминалях [11, 12, 17]. Серотонин через активацию этих подтипов рецепторов способствует либо высвобождению глутамата, либо ингибированию его высвобождения [10]. Взаимодействия между серотонином и глутаматом и их рецепторными системами слабо освещены в литературе, также остается без ответа вопрос о влиянии дефицита серотонина на деятельность возбуждающей глутаматергической системы в респираторных ядрах в ранние постнатальные сроки развития.

В связи с этим целью настоящей работы было исследование динамики экспрессии метаболитных рецепторов mGluR2/3 в вентральном и латеральном респираторных субъядрах ЯОП в ранний постнатальный период в норме и при пренатальном дефиците серотонина у крыс.

Материал и методы. Работа проведена на лабораторных крысах линии Вистар (n=16) из питомника ИФ РАН. Содержание животных и все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Правилами содержания и проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Для снижения эндогенного содержания серотонина использовали метод ингибирования триптофангидроксилазы (фермента его синтеза) пара-хлорфенилаланином (пХФА) (Sigma, США). пХФА в дозе 400 мг/кг самкам крыс вводили внутривентрально на 9-е сутки беременности (для длительного снижения эндогенного содержания серотонина до 50–80% в период формирования у плодов ЯОП, одиночного пути и собственной серотонинергической системы). Продолговатый мозг у родившихся крыс исследовали на 5-, 10-е и 20-е сутки. В качестве контроля использовали животных соответствующих сроков развития, полученных от интактных самок. При исследовании были использованы по 5–6 как

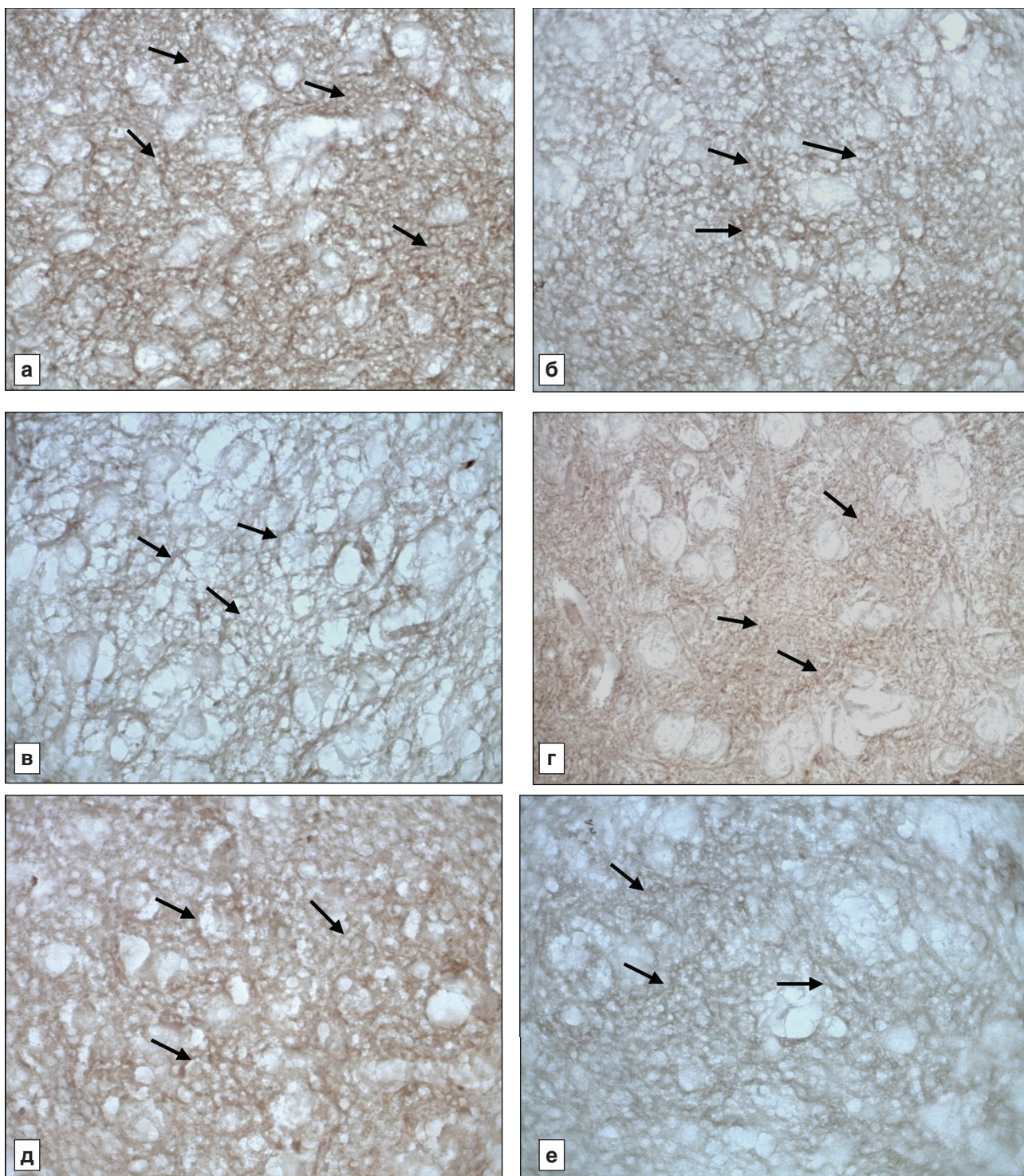
подопытных, так и контрольных крыс каждого срока развития. Материал фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде на фосфатно-солевом буфере (рН 7,4), заливали в парафин по общепринятой методике и готовили серийные поперечные срезы продолговатого мозга толщиной 5 мкм на уровне Bregma 11.88 — 12.00 [16].

С помощью поликлональных кроличьих антител к рецепторам глутамата (mGluR2/3) (Abcam, США) выявляли распределение метаболитных рецепторов mGluR2 и mGluR3 (mGluR2/3). В качестве вторичных реагентов для mGluR2/3 использовали реактивы из набора EnVision+System-HRP Labelled Polymer Anti-Rabbit (DakoCytomation, США). Для визуализации продукта реакции использовали хромоген DAB+ (Dako, Дания). Клеточная локализация mGluR2/3: интегральный мембранный протеин. Иммуноцитохимические реакции у контрольных и подопытных животных осуществляли одновременно, часть срезов докрашивали тионином (Serva, США, Германия) и заключали в синтетическую среду Permount (Termo, США).

Морфологический анализ проводили на цифровых изображениях серийных срезов, полученных при помощи светового микроскопа Leica DME (Leica, Германия) и цифровой камеры Leica EC3 (Leica, Германия). На стандартной площади, равной 0,1 мм², учитывали плотность сплетения иммунопозитивных терминальных отростков в нейропиле, плотность расположения зерен и крупных гранул (последние, предположительно, считаются терминальными синаптическими структурами и их скоплениями) [9]. Для проведения оценки оптической плотности продукта реакции в нейропиле использовали изображения, полученные с помощью цифровой видеокамеры, и программное обеспечение ВидеоТест Мастер Морфология (ООО «Видео Тест», Санкт-Петербург). Статистическую обработку проводили средствами анализа ANOVA (Statistica 7.0, Statsoft Inc., США). Вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку. Критическим уровнем значимости считали p<0,05.

Результаты исследования. Латеральное субъядро ЯОП. На 5-е сутки у контрольных животных в нейропиле выявляются интенсивно окрашенные отростки и терминали, образующие плотную сеть, на которой присутствуют много иммунопозитивных гранул (рисунк, а) (оптическая плотность продукта реакции составляет 0,097±0,008). На 10-е сутки интенсивность окрашивания отростков и терминалей снижается по сравнению с таковой на 5-е сутки (0,050±0,006). В нейропиле уменьшается плотность иммунопозитивных отростков, они образуют более рыхлую сеть (см. рисунок, в). На 20-е сутки интенсивность окрашивания отростков и гранул в нейропиле снова повышается (см. рисунок, д), увеличивается и плотность распределения иммунопозитивных отростков (0,088±0,008).

На 5-е сутки в латеральном субъядре у подопытных животных иммунопозитивные отростки и терминали, в отличие от таковых у контрольных животных, образуют рыхлую сеть (см. рисунок, б), их меньше (0,050±0,005) и интенсивность их окрашивания ниже. На 10-е сутки как интенсивность окрашивания отростков



Ядро одиночного пути у крыс (латеральное субъядро) в разные сроки постнатального развития в контроле (а, в, д) и при пренатальном дефиците серотонина (б, г, е).

а, б — 5-е; в, г — 10-е; д, е — 20-е сутки. Плотность распределения продукта реакции (стрелки) в отростках и терминалях в нейропиле выражена значительно у крыс в контроле, чем у подопытных животных. Иммуноцитохимическая реакция выявления метаботропных рецепторов глутамата (mGluR2/3). Об. 100, ок. 10

и терминалей, так и плотность сети отростков ($0,040 \pm 0,008$) в нейропиле снижаются, но остаются много иммунопозитивных гранул (см. рисунок, г). На 20-е сутки интенсивность окрашивания отростков и терминалей вновь повышается (см. рисунок, е), но она меньше, чем у контрольных

животных, плотность сети отростков также ниже ($0,043 \pm 0,004$).

Вентральное субъядро ЯОП. На 5-е сутки у животных в контроле в нейропиле вентрального субъядра, так же как и в нейропиле латерального, интенсивно окрашены отростки и терминали,

образующие плотную сеть (оптическая плотность равна $0,092 \pm 0,005$). На 10-е сутки интенсивность окрашивания снижается, иммунопозитивных отростков и терминалей в нейропиле выявляется значительно меньше ($0,054 \pm 0,007$), они образуют рыхлую сеть. На 20-е сутки интенсивность окрашивания вновь повышается, увеличивается плотность сети иммунопозитивных отростков, терминалей и гранул ($0,089 \pm 0,006$).

На 5-е сутки в вентральном субъядре у подопытных животных интенсивность окрашивания отростков и терминалей, образующих более рыхлую сеть, ниже чем у контрольных животных. Их оптическая плотность составляет ($0,049 \pm 0,005$). На 10-е сутки происходит некоторое снижение интенсивности окрашивания отростков и терминалей, отростки образуют рыхлую сеть, присутствуют многочисленные мелкие гранулы. Их оптическая плотность ($0,039 \pm 0,003$). На 20-е сутки интенсивность окрашивания сети отростков и терминалей вновь повышается, так же как и оптическая плотность ($0,0424 \pm 0,006$).

Обсуждение полученных данных. Проведенное исследование показало, что в период раннего постнатального развития у контрольных животных происходит изменение уровня экспрессии глутаматных метаболитных mGluR2/3 подтипов рецепторов. В неонатальном периоде как в вентральном, так и латеральном субъядрах, обнаружен высокий уровень экспрессии mGluR2/3. С увеличением постнатального возраста (во время 2-й недели) происходит резкое снижение экспрессии mGluR2/3, однако к ювенильному возрасту (к концу 3-й недели) уровень экспрессии вновь повышается в обоих респираторных субъядрах. Известно, что метаболитные рецепторы глутамата являются семейством рецепторов, связанных с G-протеинами, и представлены тремя группами, включающими 8 подтипов. Группа I включает подтипы mGluR1 и mGluR5, и эти рецепторы способствуют высвобождению глутамата, располагаясь на телах нейронов. Рецепторы, входящие в группу II (mGluR2 и mGluR3) и группу III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8), являются ауторецепторами, которые при возбуждении подавляют высвобождение глутамата и в основном локализуются на пресинаптических мембранах [4, 15, 19]. Показано, что снижение высвобождения глутамата опосредуется пресинаптическим рецепторным звеном [5, 8, 14, 21]. Подтверждением этого могут служить данные о том, что агонисты метаболитных рецепторов группы II снижают синаптическую передачу глутамата в синапсах барорецепторов

в ЯОП и, наоборот, блокада рецепторов группы II повышает синаптическую передачу глутамата [13]. Учитывая эти наблюдения и результаты, полученные в данной работе, с большой вероятностью можно предположить, что во время неонатального периода при достаточно высоком уровне экспрессии mGluR2/3 будет иметь место низкое высвобождение глутамата, однако во время 2-й постнатальной недели резкое снижение экспрессии mGluR2/3, возможно, будет способствовать увеличению его высвобождения, в ювенильном возрасте (т.е. к концу 3-й постнатальной недели) повышение экспрессии рецепторов будет вновь тормозить высвобождение глутамата. Поскольку нейроны, входящие в состав вентрального и латерального субъядер ЯОП, являются в основном инспираторными [2], то, вероятно, что ранний неонатальный период и ювенильный возраст могут быть критическими в связи со снижением в это время в респираторных субъядрах ЯОП уровня возбуждающего нейротрансмиттера и возможным повышением тормозных эффектов. Как известно, источником постоянного высвобождения серотонина в субъядрах ЯОП является значительное количество волокон, приходящих из медуллярных ядер шва [8, 21]. Выявлено, что в ЯОП имеет место интенсивная экспрессия рецепторов 5-НТ (в основном подтипов 5-НТ₃ и 5-НТ_{1A}), локализующихся преимущественно пресинаптически на афферентных терминалях [12, 15, 17]. Показано, что существуют 2 пути действия серотонина — возбуждающий и тормозный. Серотонин через активацию этих подтипов рецепторов способствует либо высвобождению глутамата (при активации 5-НТ₃), либо его ингибированию (при активации 5-НТ_{1A}) [10]. Полагают, что в ЯОП высвобождение большого количества серотонина из серотонинергических волокон, активируя рецепторное звено, может участвовать в нейротрансмиссии глутамата [10].

Результаты данного исследования показали, что снижение содержания серотонина в пренатальный период оказывает влияние на интенсивность экспрессии mGluR2/3 в обоих субъядрах ЯОП. Сокращение более чем в 2 раза экспрессии рецепторов mGluR2/3 во все исследованные сроки во время раннего постнатального периода более выражено в вентральном субъядре. Такое изменение экспрессии рецепторов mGluR2/3 будет, вероятно, способствовать увеличению высвобождения глутамата в респираторных субъядрах и, как следствие, повышению возбудимости инспираторных нейронов, приводящего к нарушению баланса возбуждения и торможения нейронов ЯОП в респираторном цикле. Вероятным объ-

яснением снижения экспрессии рецепторов является то, что дефицит серотонина может приводить к изменению процессов синтеза рецепторных белков и, как результат, к нарушению формирования глутаматергических синапсов, которое в постнатальный период может быть причиной недостаточного развития возбуждающей глутаматергической рецепторной сети в целом. Нельзя исключить возможность того, что пренатальное снижение содержания серотонина может приводить к изменениям структуры медуллярных ядер шва при их развитии и становлении и, как следствие, вызывать не только уменьшение количества серотониновых волокон, приходящих в ЯОП, но и вторичное снижение уровня высвобождаемого в ЯОП серотонина. Весьма вероятным является предположение о том, что пренатальный дефицит серотонина может быть причиной нарушения иннервации респираторных органов и приводить к уменьшению числа афферентных волокон, приходящих от них в ЯОП, что не исключает возможности резкого снижения числа рецепторов серотонина, локализующихся на их терминалях и участвующих в нейротрансмиссии глутамата.

Проведенное исследование показало, что во время первых трех постнатальных недель в респираторных субъядрах ЯОП происходят колебания уровня экспрессии рецепторов mGluR2/3, подавляющих высвобождение глутамата. Учитывая способность глутамата активировать различные типы рецепторов, вероятно, в этот период раннего онтогенеза происходит настройка нейронов на передачу и реализацию возбуждения, т. е. созревания глутаматергической системы, обеспечивая в дальнейшем согласованную работу всех ее элементов. Структурные нарушения глутаматергической рецепторной сети, вызванные дефицитом серотонина, несомненно, могут быть основой развития респираторной дисфункции во время постнатального периода.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-02167.

Автор сообщает об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Andresen M.C., Kunze D.L. Nucleus tractus solitarius-gateway to neural circulatory control // *Annu. Rev. Physiol.* 1994. Vol. 56. P. 93–116.
- Baude A., Strube C., Tell F., Kessler J.P. Glutamatergic neurotransmission in the nucleus tractus solitarius: structural and functional characteristics // *J. Chem. Neuroanat.* 2009. Vol. 38. P. 145–153.
- Bonham A.C., Chen C.Y. Glutamatergic neural transmission in the nucleus tractus solitarius: N-methyl-D-aspartate receptors // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002. Vol. 29, № 5–6. P. 497–502.
- Cartmell J., Schoepp D.D. Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 75. P. 889–907.
- Chen C.-Y., Horowitz J.M., Bonham A.C. A presynaptic mechanism contributes to depression of autonomic signal transmission in NTS // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 277. P. 1350–1360.
- Chen C.Y., Ling E.H., Horowitz J.M., Bonham A.C. Synaptic transmission in nucleus tractus solitarius is depressed by Group II and III but not Group I presynaptic metabotropic glutamate receptors in rats // *J. Physiol.* 2002. Vol. 538. P. 773–786.
- Daws L.C. Unfaithful neurotransmitter transporters: focus on serotonin uptake and implications for antidepressant efficacy // *Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 121. P. 89–99.
- Felder R.B., Heesch C.M. Interactions in nucleus tractus solitarius between right and left carotid sinus nerves // *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 253. P. 1127–1135.
- Guthmann A., Fritschy J.M., Ottersen O.P., Torp R., Herbert H. GABA, GABA transporters, GABA (A) receptor subunits and GAD mRNAs in the rat parabrachial and Kulliker-Fuse nuclei // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 400, № 2. P. 229–243.
- Hosford P.S., Mifflin S.W., Ramage A.G. 5-hydroxytryptamine-mediated neurotransmission modulates spontaneous and vagal-evoked glutamate release in the nucleus of the solitary tract effect of uptake blockade // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. Vol. 349, № 2. P. 288–296.
- Jeggo R.D., Kellett D.O., Wang Y., Ramage A.G., Jordan D. The role of central 5-HT₃ receptors in vagal reflex inputs to neurones in the nucleus tractus solitarius of anaesthetized rats // *J. Physiol.* 2005. Vol. 566. P. 939–953.
- Leslie R.A., Reynolds D.J.M., Andrews P.L.R., Grahame-Smith D.G., Davis C.J., Harvey J.M. Evidence for presynaptic 5-hydroxytryptamine₃ recognition sites on vagal afferent terminals in the brainstem of the ferret // *Neuroscience.* 1990. Vol. 38. P. 667–673.
- Liu Z., Chen C.-Y., Bonham A.C. Metabotropic glutamate receptors depress vagal and aortic baroreceptor signal transmission in the NTS // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. 1682–1694.
- Mifflin S.W., Felder R.B. An intracellular study of time-dependent cardiovascular afferent interactions in nucleus tractus solitarius // *J. Neurophysiol.* 1988. Vol. 59. P. 1798–1813.
- Ohi Y., Kimura S., Haji A. Modulation of glutamatergic transmission by metabotropic glutamate receptor activation in second-order neurons of the guinea pig nucleus tractus solitarius // *Brain Res.* 2014. Vol. 1581. P. 12–22.
- Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th edn. Sydney: Acad. Press, 2004.
- Pratt G.D., Bowery N.G. The 5-HT₃ receptor ligand, [³H]BRL 43694, binds to presynaptic sites in the nucleus tractus solitarius of the rat // *Neuropharmacology.* 1989. Vol. 28. P. 1367–1376.
- Ramage A.G., Villalyn C.M. 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation // *Trends Pharmacol Sci.* 2008. Vol. 29. P. 472–481.
- Scanziani M., Salin P.A., Vogt K.E., Malenka R.C., Nicoll R.A. Use-dependent increases in glutamate concentration activate presynaptic metabotropic glutamate receptors // *Nature.* 1997. Vol. 385. P. 630–634.

20. Schaffar N., Kessler J.P., Bosler O., Jean A. Central serotonergic projections to the nucleus tractus solitarius: evidence from a double labeling study in the rat // *Neuroscience*. 1988. Vol. 26. P. 951–958.
21. Schild J.H., Clark J.W., Canavier C.C., Kunze D.L., Andersen M.C. Afferent synaptic drive of rat medial nucleus tractus solitarius neurons: Dynamic simulation of graded vesicular mobilization, release, and non-NMDA receptor kinetics // *J. Neurophysiol.* 1995. Vol. 74. P. 1529–1548.

Поступила в редакцию 19.05.2017

Получена после доработки 16.10.2017

**EXPRESSION OF MGLUR2/3
METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS
IN THE VENTROLATERAL PART
OF A NUCLEUS TRACTUS SOLITARIUS IN RATS
IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD IN NORM
AND IN PRENATAL SEROTONIN DEFICIENCY**

Khozha L.I.

Objective. To study the dynamics of mGluR2/3 metabotropic glutamate receptor expression in ventral and lateral respiratory subnuclei of a nucleus tractus solitarius (NTS) in the early postnatal period in normal rats and in prenatal deficiency of a serotonin.

Material and methods. The experiments were carried out on Wistar rats (n=19). For inhibition of tryptophan hydroxylase, animals were treated with para-chlorophenylalanine. Ventral and lateral respiratory subnuclei of NTS were examined at 5, 9 and 20 postnatal days. Immunocytochemical reaction was performed to demonstrate mGluR2 and mGluR3 metabotropic glutamate receptors.

Results. During the first postnatal week in both subnuclei high level of expression was found. During the second postnatal week there was a sharp reduction of mGluR2/3 expression, and by the end of the third week it raised again. Serotonin deficit in the prenatal period influenced the intensity of mGluR2/3 expression in both NTS subnuclei. During the early postnatal period a significant (more than 2-fold) reduction of mGluR2/3 receptor expression was noted at all time intervals examined, which was more expressed in ventral subnucleus.

Conclusions. During the early postnatal period the level of mGluR2/3 metabotropic glutamate receptor expression in the ventrolateral part of NTS changed. Serotonin deficiency induced a sharp reduction in mGluR2/3 receptor expression in the respiratory subnuclei during the early postnatal period.

Key words: *brain, nucleus tractus solitarius, respiratory subnuclei, metabotropic glutamate receptors, serotonin*

Laboratory of Nervous System Ontogenesis, RAS I.P.Pavlov Institute of Physiology, 6 Makarova Emb., St. Petersburg 199034