

Л. И. Хожай

ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ЗАТЕМНЕННОГО ЯДРА ШВА ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС В ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

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

Проведено морфологическое исследование серотонинергических нейронов, образующих затемненное ядро шва (ЗЯШ) продолговатого мозга (*nucleus raphe obscurus*) у крыс в ранние сроки (5-, 10-, 12-е и 14-е сутки) постнатального периода в норме и у животных, развивавшихся пренатально при дефиците серотонина. Установлено, что в ЗЯШ присутствуют 3 субпопуляции серотонинсинтезирующих нейронов (крупных, средних и малых), имеющих разную чувствительность к содержанию серотонина в период развития. Результаты показали, что недостаточность серотонинергической системы в пренатальный период приводит к изменению структурной организации ЗЯШ и замедлению темпов формирования этого ядра, дифференцировки серотонинсинтезирующих нейронов и сокращению их общего числа, примерно в 1,6 раза. При этом значительно изменяются размеры всех типов серотонинергических нейронов. У контрольных животных размер крупных нейронов больше, чем у подопытных, в 1,8 раза, средних — в 1,4 раза, малых — в 1,5 раза. Сокращение размеров нейронов, сочетается с изменением ядерно-цитоплазматического отношения. Существенно уменьшаются объем цитоплазмы, а также выявляемого хроматофильного вещества. Наряду с этим, отмечена гибель нейронов, увеличивающаяся с возрастом. Синхронно с ней развивается отчетливо выраженная астроцитарная реакция, которая в дальнейшем может приводить к глиозу.

Ключевые слова: *продолговатый мозг, затемненное ядро шва, нейроны, постнатальное развитие, серотонин*

Среди серотонинергических ядер продолговатого мозга затемненное ядро шва (ЗЯШ — *nucleus raphe obscurus*) является самым значительным по количеству входящих в его состав серотонинсинтезирующих нейронов. Во время пренатального развития в продолговатом мозгу группы нейронов, синтезирующих серотонин, появляются довольно рано — на 14–15-е сутки, а на 16-е сутки такие клеточные группы присутствуют как в ростральной, так и в каудальной части ствола мозга [6, 9]. Ряд наблюдений показали, что в дальнейшем постнатальном развитии нисходящие проекционные волокна нейронов ЗЯШ достигают многих структур продолговатого мозга. Считают, что отростки нейронов ЗЯШ представляют основной источник серотонинсодержащих терминалей, выявленных в ядре солитарного тракта и дорсальном ядре вагуса, которые, будучи важными вегетативными центрами моторной и висцеральной чувствительности, образуют важнейшие системы иннервации внутренних органов [2, 3, 8, 10]. Более того, проекции нейронов ЗЯШ на ядра респираторного и сосудодвигательного центров позволяют рассма-

тривать серотонин как один из важных факторов, контролирующих деятельность дыхательной и сердечно-сосудистой систем [3, 10, 11]. Несмотря на значительную роль ЗЯШ в регуляции деятельности различных ядер продолговатого мозга, в настоящее время мало изучена структурная организация этого ядра, а также роль серотонина в формировании его архитектоники.

Цель данной работы — морфологическое исследование серотонинергических нейронов, образующих ЗЯШ, у крыс в ранние сроки постнатального периода в норме и у животных, развивавшихся при дефиците серотонина.

Материал и методы. Работа выполнена на лабораторных крысах линии Вистар (n=6). Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для снижения содержания эндогенного серотонина использовали метод ингибирования триптофангидроксилазы (фермента его синтеза) пара-хлорфенилаланином (пХФА) (Sigma, США). пХФА вводили внутривентриально в дозе 400 мг/кг. Показано, что в этой дозе как у взрослых животных, так и у развивающихся плодов пХФА вызывает длительное сни-

Сведения об авторе:

Хожай Людмила Ивановна (e-mail: astarta0505@mail.ru), лаборатория онтогенеза нервной системы, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 19903, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

жение содержания эндогенного серотонина (до 50–80%) [4, 6]. Самкам крыс пХФА вводили на 16-е сутки беременности, в период формирования собственной серотонинергической системы у плодов [1]. Головной мозг крысят исследовали на 5-, 10-, 12-е и 14-е сутки постнатального развития. В качестве контроля использовали животных соответствующих возрастов, полученных от интактных самок, и самок, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия в те же сутки беременности. На каждую точку исследования было использовано по 5–6 крысят. 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 на уровне Bregma от –12,24 до –13,56 мм толщиной 4–5 мкм, часть которых окрашивали метиленовым синим (Sigma, США) по методу Ниссля.

Для определения серотонинергических нейронов проводили иммуноцитохимическую реакцию с использованием поликлональных кроличьих антител к серотонину (Novocastra, США, клон — NCL-SERT-p, разведение 1:200) и набора LSAB2+System-HRP (вторичные антитела и конъюгат стрептовидина с пероксидазой хрена — Dako, Дания). Для визуализации связанных первичных антител использовали хромоген DAB+ (Dako, Дания). После проведения иммуноцитохимической реакции часть срезов докрашивали гематоксилином Майера (Bio-Optica, Италия) и заключали в синтетическую среду Permount (Termo, США).

Иммуноцитохимическую реакцию на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) проводили с использованием кроличьих поликлональных антител к GFAP (Dako, Дания) и вторичных антител из набора EnVision+System-HRP Labelled Polymer Anti-Rabbit (DakoCytomation, США). Для визуализации продукта реакции использовали хромоген DAB+ (Dako, Дания). После проведения иммуноцитохимической реакции часть срезов докрашивали гематоксилином Майера (Bio-Optica, Италия) или тионином (Serva, США, Германия) и заключали в синтетическую среду Permount (Termo, США).

Исследования проводили под световым микроскопом Leica DME (Leica, Германия). Изображения получали при помощи цифровой видеокамеры Leica EC3 (Leica, Германия). Для компьютерной морфометрии использовали изображения, полученные с гистологических поперечных срезов продолговатого мозга, окрашенных по методу Ниссля метиленовым синим (Sigma, США), на которых определяли среднее арифметическое значение площади тел нейронов и ошибку среднего значения. Измерения проводили при об. 100, ок. 10 на 10 серийных срезах мозга, взятого у 3–4 животных каждого срока исследования в экспериментальной и контрольных группах. На этих же срезах на площади сечения всего ЗЯШ при об. 40, ок. 10 подсчитывали количество разных типов нейронов. Статистическую обработку полученных морфологических показателей осуществляли при помощи пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0, ImageScore Colog и ORIGIN50. Значимость различий определяли по величине t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $P < 0,001$.

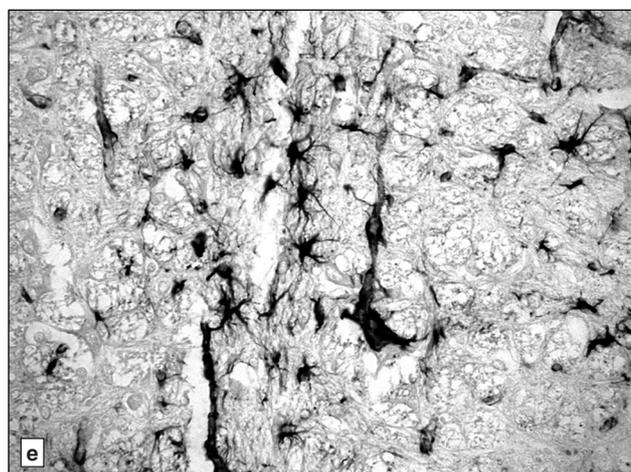
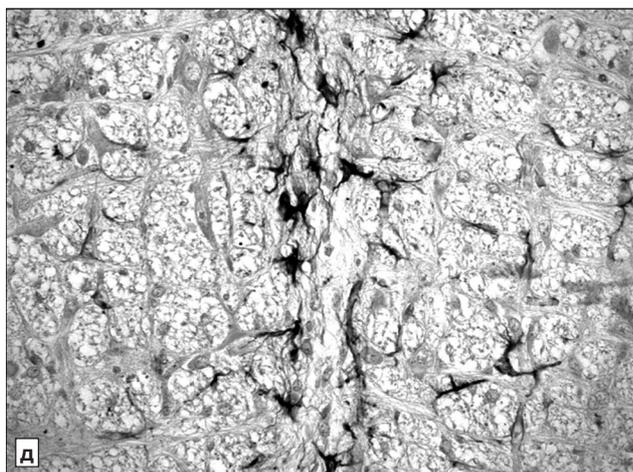
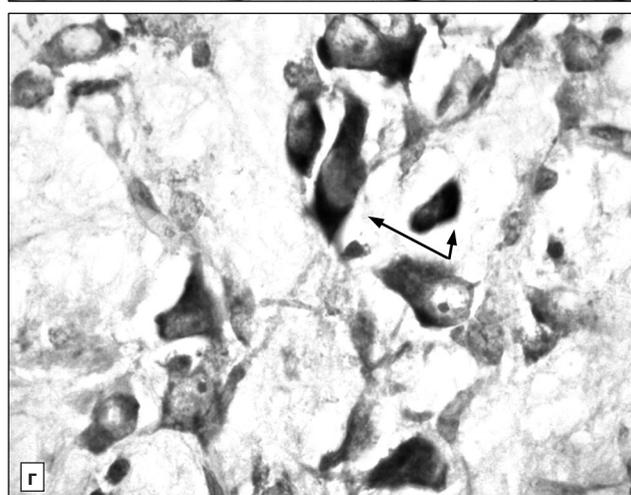
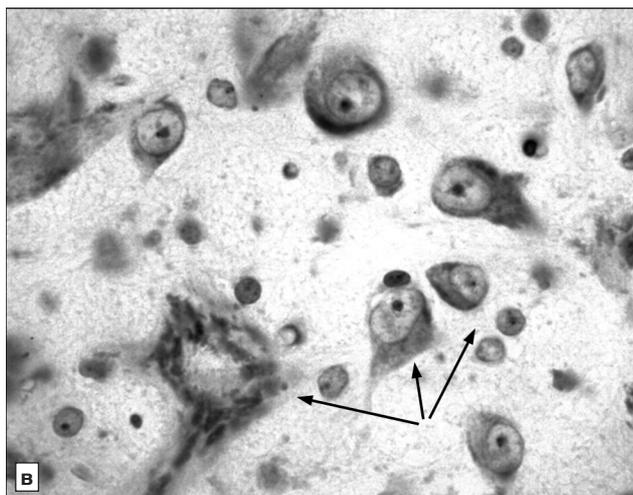
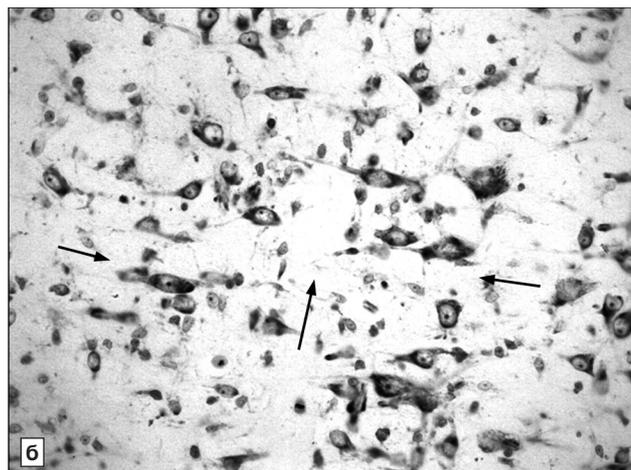
Результаты исследования. На 5-е постнатальные сутки у контрольных животных (как интактных, так и после введения изотонического раствора хлорида натрия) в области ЗЯШ срединная линия шва практически незаметна (рисунк, а). Все нейроны (крупного, среднего и малого

размера) имеют разную ориентацию длинной оси клеточного тела и основных отростков — от горизонтальной до вертикальной.

В этот срок исследования в ЗЯШ отчетливо идентифицируются 3 субпопуляции серотонинсинтезирующих нейронов, различающихся по размеру клеточных тел: 1) крупные мультиполярные нейроны размером 275 ± 18 мкм² с большим объемом цитоплазмы и светлым овальным ядром, расположенным в центре клетки; 2) нейроны среднего размера — с телом, равным 175 ± 11 мкм², и строением, сходным с таковым нейронах крупного размера; 3) малые нейроны — 55 ± 7 мкм², веретеновидной формы с небольшим объемом цитоплазмы, которая тонким ободком окружает ядро и дает интенсивную реакцию на серотонин. Общее число иммунореактивных нейронов на поперечном срезе ЗЯШ составляет 34 клетки.

У подопытных животных на 5-е сутки постнатального развития в зоне ЗЯШ легко идентифицируется срединная линия шва, по обе стороны от которой в дорсальной ее области присутствуют 2 группы клеток, большая их часть длинной осью клеточного тела и отростками ориентирована горизонтально (см. рисунок, б). Крупные нейроны имеют овальные светлые ядра, большой объем цитоплазмы с гранулами хромотофильного вещества (ХВ). Средние нейроны имеют овальные светлые ядра, небольшой объем цитоплазмы с незначительным количеством гранул ХВ. Нейроны малого размера имеют небольшие овальные ядра и крайне малый объем цитоплазмы, гомогенно окрашенной метиленовым синим по Ниссля и не содержащей гранул ХВ. Иммуноцитохимически выявляются 2 субпопуляции серотонинсинтезирующих мультиполярных нейронов: более крупные (147 ± 11 мкм²) и нейроны среднего размера (113 ± 10 мкм²). Нейроны малого размера не дают положительной реакции на серотонин, размер их тел не превышает 39 ± 9 мкм². Общее число нейронов, дающих положительную реакцию на серотонин, в среднем на срезе ЗЯШ составляет 25–27.

У контрольных животных на 10-е сутки в ЗЯШ у всех типов нейронов длинная ось клеточного тела и отростки ориентированы преимущественно вертикально. Крупные мультиполярные нейроны имеют большой объем цитоплазмы и гранул ХВ, распределенного по всей цитоплазме. Мультиполярные нейроны среднего размера имеют светлые овальные или круглые ядра и цитоплазму, содержащую много гранул ХВ. Малые нейроны имеют округлые светлые ядра, расположенные в центре клетки и небольшой объем цитоплазмы с гранулами ХВ. Иммуноцитохимически выявляются 3 субпопу-



Затемненное ядро шва продолговатого мозга крысы в контроле (а, в, д) и после развития в условиях дефицита серотонина (б, г, е).

а, б — нейроны (короткие стрелки) и срединная линия шва (длинная стрелка) на 5-е постнатальные сутки; в — разные типы нейронов (крупные, средние, малые, стрелки) на 12-е постнатальные сутки; г — нейроны с признаками гиперхроматоза (стрелки) на 14-е постнатальные сутки; д, е — волокнистые астроциты на 10-е постнатальные сутки. а-г — окраска метиленовым синим по Нисслю; д, е — иммуноцитохимическая реакция на глиальный фибриллярный кислый белок. а, б — об. 20, ок. 10; в, г — об. 100, ок. 10; д, е — об. 40, ок. 10

ляции серотонинергических нейронов: нейроны крупного размера (252 ± 13 мкм²), среднего размера (154 ± 9 мкм²) и малого размера (70 ± 3 мкм²), имеющие, как правило, веретеновидную форму.

Общее число клеток, синтезирующих серотонин, на поперечном срезе ЗЯШ в среднем равно 40–42.

На 10-е постнатальные сутки у подопытных животных отдельные крупные нейроны сохраня-

ют горизонтальную ориентацию длинной оси клеточного тела и отростков. Основная масса нейронов среднего размера ориентированы вертикально. Малые нейроны имеют светлые круглые ядра, и узкий ободок светлой цитоплазмы, разную ориентацию основной оси клеточного тела и отростков. В этот срок развития выявляются 2 субпопуляции нейронов, синтезирующих серотонин: крупные — размер которых равен 146 ± 12 мкм², с телом полигональной или веретеновидной формы и с эксцентрично расположенными ядрами, а так же средние нейроны размером 112 ± 4 мкм², в основном веретеновидной формы. Малые нейроны размером 40 ± 7 мкм² не дают реакции на серотонин. Общее количество иммунореактивных нейронов на срезе всего ЗЯШ в среднем 24–26.

У контрольных животных на 12-е и 14-е сутки ориентация и морфологические характеристики всех типов нейронов, выявленных иммуноцитохимически, сходны с таковыми у нейронов в предыдущий срок исследования.

На 12-е сутки крупные нейроны имеют размер 268 ± 14 мкм², в основном мультиполярны, нейроны среднего размера — 160 ± 7 мкм², также мультиполярные, и нейроны с малым размером тела 74 ± 4 мкм², как полигональной, так и веретеновидной формы, имеющие небольшой объем цитоплазмы (см. рисунок, в). Общее число серотонинсинтезирующих нейронов на срезе всего ЗЯШ в среднем составляет 40–44 клетки.

У животных, развивавшихся при дефиците серотонина, на 12-е сутки в ЗЯШ обнаружено, что крупные нейроны имеют светлые овальные ядра и цитоплазму с меньшим количеством гранул ХВ, чем у нейронов в контроле. Его гранулы располагаются преимущественно в основаниях отростков или вокруг ядра. Присутствуют нейроны с частичной утратой ХВ. Нейроны среднего размера имеют овальные ядра, небольшой объем цитоплазмы с гранулами ХВ, которые располагаются только в основаниях отростков. Нейроны малого размера имеют округлые ядра и малый объем цитоплазмы, содержащей редкие гранулы ХВ. В ЗЯШ присутствует 3 субпопуляции серотонинсинтезирующих нейронов: нейроны крупного размера (144 ± 10 мкм²), полигональной или веретеновидной формы, с цитоплазмой, дающей менее интенсивную реакцию на серотонин, чем в контроле; нейроны среднего размера (116 ± 9 мкм²), их характеристики сходны с таковыми более крупных нейронов, и нейроны малого размера (45 ± 5 мкм²), имеющие веретеновидную форму, малый объем цитоплазмы, со слабо выраженной реакцией на серотонин. Общее число серотонин-

синтезирующих нейронов в среднем составляет 25–26 на срезе всего ЗЯШ.

На 14-е сутки у подопытных крысят в ЗЯШ нейроны всех типов при окраске метиленовым синим имеют морфологические признаки и ориентацию, очень сходные с таковыми у подопытных животных на 12-е сутки. Нейроны крупного размера имеют светлые овальные ядра, цитоплазму, содержащую немного гранул ХВ, которые располагаются в основаниях отростков, иногда узкой полоской вокруг ядра. Присутствуют нейроны с частичной или значительной утратой ХВ и мелкими вакуолями. Нейроны среднего размера имеют очень светлые овальные ядра, небольшой объем цитоплазмы с гранулами ХВ в основаниях отростков. Нейроны малого размера имеют круглые ядра и малый объем цитоплазмы с редкими гранулами ХВ. В этот срок развития присутствуют нейроны с отчетливо выраженными признаками гиперхроматоза и хроматолиза (3–5 клеток на срезе, при об. 40, ок. 10) (см. рисунок, г). Иммуноцитохимически выявляются 3 субпопуляции нейронов, синтезирующих серотонин: крупные нейроны (размер тела — 139 ± 12 мкм²), средний — 108 ± 8 мкм² и малого размера 45 ± 5 мкм², имеющие веретеновидную форму. Общее число серотонинергических нейронов в среднем составляет 20–24 на срезе всего ЗЯШ.

Иммуноцитохимическая реакция на глиальный кислый фибриллярный белок показала, что у контрольных животных на 10-е постнатальные сутки на поперечном срезе ЗЯШ присутствует незначительное количество мелких волокнистых астроцитов (6–8 клеток на срез, при об. 20, ок. 10) и отдельные тонкие их отростки. С увеличением возраста (12–14-е постнатальные сутки) численность популяции астроцитов возрастает по сравнению с таковой в предыдущий срок исследования и составляет около 20 клеток на срез всего ЗЯШ.

У подопытных животных уже на 10-е сутки в ЗЯШ наблюдается отчетливо выраженная астроцитарная реакция (см. рисунок, д, е), и число астроцитов составляет 25–30 на срезе всего ЗЯШ. С увеличением возраста (12–14-е сутки) численность популяции астроцитов возрастает и составляет 40–42 клетки на срезе всего ЗЯШ, что примерно в 2 раза превышает таковую в контроле в этот срок исследования.

Обсуждение полученных данных. У крыс в условиях нормального развития на 15–16-е сутки внутриутробного развития ЗЯШ представлено двумя билатерально расположенными группами серотонин-позитивных клеток, которые мигрируют к срединной линии шва. Затем, на начальных этапах постнатального развития, объе-

диняются в одну структуру, и по мере завершения формирования ядра нейроны приобретают вертикальную ориентацию клеточных тел и их основных отростков [7, 9]. В настоящем исследовании у подопытных животных, в отличие от контрольных, на 5-е сутки постнатального периода развития обе группы серотонин-позитивных клеток не образуют единой структуры и располагаются по обеим сторонам срединной линии шва. При этом практически все нейроны имеют горизонтальную ориентацию длинной оси тела и отростков. Объединение клеточных групп происходит к 10-м суткам, и горизонтальная ориентация клеток меняется на вертикальную. Обнаруженный факт может свидетельствовать об участии серотонина в регуляции заключительных процессов миграции нейронов и формировании ЗЯШ как единой структуры.

Показано, что у контрольных животных уже на 5-е постнатальные сутки в ЗЯШ присутствуют 3 субпопуляции серотонинергических нейронов (крупные, средние и малые). К этому сроку развития нейроны приобретают определенные морфологические признаки, размеры клеточных тел, а также популяционную численность, которые не меняются на протяжении всего периода исследования.

У животных, испытывавших дефицит серотонина в пренатальный период, к 5-м постнатальным суткам серотонинсинтезирующими оказываются только 2 субпопуляции нейронов — крупных и средних размеров. Серотонинсинтетическая активность малых нейронов проявляется гораздо позже — к 12-м суткам). Вероятно, различные субпопуляции серотонинергических нейронов имеют неодинаковую чувствительность к содержанию серотонина в пренатальный период развития. У подопытных животных серотонинсинтезирующие нейроны так же как и в контроле, к 5-м суткам после рождения достигают морфометрических показателей, которые не изменяются во все сроки исследования. При этом размеры всех типов клеток значительно уступают таковым в контроле. Так, размер тел крупных нейронов у контрольных животных больше, чем у подопытных, в 1,8 раза, средних — в 1,4 раза, малых — в 1,5 раза. Сокращение размеров нейронов сочетается с изменением ядерно-цитоплазматического отношения — существенно меньшим становится объем цитоплазмы, а также количество гранул ХВ. Все это приводит к предположению либо о задержке дифференцировки нейронов, либо о ее нарушении. Наряду с этим, общее число серотонинергических нейронов в ЗЯШ сокращается примерно в 1,6 раза. Вероятно, это может быть

вызвано несколькими причинами: нарушением миграции серотонинергических нейронов, серотонинсинтетической их способности и невозможностью иммуноцитохимически выявить эти клетки, а также отмеченной гибелью клеток, увеличивающейся с возрастом. При этом синхронно с клеточной гибелью развивается астроцитарная реакция, которая в дальнейшем может вызвать глиоз.

Таким образом, можно заключить, что недостаточность серотонинергической системы во время пренатального развития приводит к изменению организации ЗЯШ. Наблюдаемые структурные нарушения в ядре могут быть результатом патологических изменений, затрагивающих белоксинтетические процессы в серотонинергических нейронах, вероятно, регулируемые серотонином, и которые, в свою очередь, могут быть сопряжены с темпами и степенью дифференцировки [6]. Нейроны, не достигшие окончательной дифференцировки, не способны в полной мере осуществлять свойственные для них функции, что может быть одной из причин гибели клеток, отмеченной в данном исследовании. Однако прямая связь между ними пока не установлена.

В связи с полученными фактами, что дефицит серотонина во время пренатального развития может приводить к замедлению темпов формирования ЗЯШ, дифференцировки серотонинсинтезирующих нейронов и существенному сокращению их числа, есть основание предположить, что это может привести к нарушению серотонинергической иннервации структур-мишеней в продолговатом мозгу. В качестве поддержки этого предположения может служить мнение ряда авторов о том, что уменьшение серотонинергической афферентации медуллярных ядер является прямой причиной вегетативной недостаточности, нарушения функций кардиоваскулярной и респираторной систем [5, 8]. В настоящее время с нарушением синтеза серотонина в продолговатом мозгу связывают возникновение ряда нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний (болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, множественных атрофий, синдрома Ретта и т. д.), включающих целый спектр расстройств, связанных с нарушениями движений, мышления, поведения, сна, вегетативных функций организма [5]. Предполагают, что существует корреляция между возникновением заболевания и изменением синтеза серотонина в ядрах шва [5]. Каков причинный механизм этих явлений, до сих пор неизвестно. Однако неясность и, вместе с тем, вероятность связи между этими явлениями продолжают поддерживать остроту этой проблемы. Результаты данной работы дают основание для дальнейшего

исследования механизмов возникновения нейро-дегенеративных процессов при недостаточности серотонинергической системы и раскрытия причинной стороны этих явлений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 12-04-00658

ЛИТЕРАТУРА

1. Отеллин В. А., Хожай Л. И. и Ордян Н. Э. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. СПб., Десятка, 2007.
2. Broadbelt K. G., Paterson D. S., Rivera K. D. et al. Neuroanatomic relationships between the GABAergic and serotonergic systems in the developing human medulla. *Auton. Neurosci.*, 2010, v. 154, № 1–2, p. 30–41.
3. Cao Y., Matsuyama K., Fujito Y. and Aoki M. Involvement of medullary GABAergic and serotonergic raphe neurons in respiratory control: electrophysiological and immunohistochemical studies in rats. *Neurosci. Res.*, 2006, v. 56, № 3, p. 322–331.
4. Keller H. H. Depletion of cerebral monoamines by p-chlorophenylalanine in the cat. *Experientia*, 1972, v. 28, № 2, p. 177–178.
5. Kovacs G. G., Klöppel S., Fischer I. et al. Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport*, 2003, v. 14, № 1, p. 73–76.
6. Lauder J. M., Towle A. C. and Patrick K. Decreased serotonin content of embryonic raphe neurons following maternal administration of p-chlorophenylalanine: a quantitative immunocytochemical study. *Dev. Brain Res.*, 1985, v. 20, № 1, p. 107–114.
7. Levitt P. and Moore R. Y. Origin and organization of brainstem catecholamine innervation in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1979, v. 186, p. 505–528.
8. Paterson D. S. and Darnall R. 5-HT_{2A} receptors are concentrated in regions of the human infant medulla involved in respiratory and autonomic control. *Auton Neurosci.*, 2009, v. 147, № 1–2, p. 48–55.
9. Petko M. and Stunya E. Ontogenesis of serotonergic nuclei in the rat stem. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 1987, v. 25, № 2, p. 143–148.
10. Schwarzacher S. W., Pestean A., Gunter S. and Ballanyi K. Serotonergic modulation of respiratory motoneurons and interneurons in brainstem slices of perinatal rats. *Neuroscience*, 2002, v. 115, № 4, p. 1247–1259.
11. Weissheimer K. V. and Machado B. H. Inhibitory modulation of chemoreflex bradycardia by stimulation of the nucleus raphe obscurus is mediated by 5-HT₃ receptors in the VTS of awake rats. *Auton. Neurosci.*, 2009, v. 132, № 1–2, p. 27–38.

Поступила в редакцию 29.05.2013

CHARACTERISTIC OF SEROTONINERGIC NEURONS OF MEDULLARY NUCLEUS RAPHE OBSCURUS IN NORM AND IN SEROTONINERGIC SYSTEM DEFICIENCY DURING THE PRENATAL PERIOD OF DEVELOPMENT IN RATS

L. I. Khozhai

Morphological characteristics of the serotonergic neurons forming nucleus raphe obscurus (NRO), were studied in rats at the early stages (days 5, 10, 12 and 14) of the postnatal period in normal rats and in animals whose prenatal development took place under the conditions of serotonin deficiency. NRO was found to contain three subpopulations serotonin-producing neurons (large, medium and small), which had different sensitivity to serotonin level during development. The results have shown that serotonergic system deficiency during the prenatal period resulted in the changes of NRO structural organization and in the decrease of the rate of this nucleus formation, serotonin-producing neurons differentiation and the reduction of their total number by approximately a factor of 1.6. At the same time, the significant changes of the dimensions of serotonergic neurons of all types took place. In control animals, the size of large, medium and small neurons was 1.8, 1.4 and 1.5 times greater than that in experimental animals, respectively. Reduction of the neuron dimensions was associated with the changes of a nucleo-cytoplasmic ratio. The volume of the cytoplasm and of Nissl bodies was significantly decreased. Along with it, the cell destruction was noted that increased with age. Synchronously with it, the marked astrocytic reaction developed, which could further lead to gliosis.

Key words: *medulla, nucleus raphe obscurus, neurons, post-natal development, serotonin*

Laboratory of the Nervous System Ontogenesis, RAS I. P. Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg