

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-29

УДК:611.813.8:611.81.013

СУБВЕНТРИКУЛЯРНА ДІЛЯНКА БІЧНИХ ШЛУНОЧКІВ У ПРОЦЕСІ ПОСТНАТАЛЬНОГО НЕЙРОГЕНЕЗУ

Дамзін О. С., Тихолаз В. О., Галушко Г. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: o_rusin@ukr.net

Статтю отримано 06 квітня 2023 р.; прийнято до друку 02 травня 2023 р.

Анотація. Метою роботи було проаналізувати науково-теоретичний матеріал з питань морфологічних та імуногістохімічних особливостей будови субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків у постнатальному нейрогенезі, визначити перспективи подальшого дослідження. Оскільки в цій ділянці мозку протягом усього періоду онтогенезу людини відбуваються процеси утворення нервових клітин, то виявлення її морфо- та гістоструктури допоможе з'ясувати механізми нейрогенезу в нормі, а також під впливом різноманітних фізіологічних або патологічних чинників, що визначає актуальність цієї теми. Адже формування центральної нервової системи відбувається під впливом генотипу та різноманітних факторів навколишнього середовища, які безпосередньо або опосередковано впливають на нормальний перебіг процесів розвитку структур головного та спинного мозку. З основних наукометричних баз даних WebofScience, PubMed, Scopus, WebofKnowledge було розглянуто та відібрано 40 джерел із зазначеної тематики з переважною кількістю публікацій за останні 10 років. У результаті проведеного науково-теоретичного аналізу джерел літератури висвітлений стан досліджень, які стосуються морфогенезу і гістогенезу субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків головного мозку тварин у постнатальному нейрогенезі та окреслені шляхи подальших досліджень.

Ключові слова: субвентрикулярна ділянка, бічні шлуночки, постнатальний нейрогенез.

Вступ

Відкриття в 80-90 рр. XX ст. безперервного нейрогенезу в мозку дорослих ссавців перевернуло столітню догму і продемонструвало новий погляд на пластичність зрілої нервової системи, тобто можливість часткового відновлення функцій мозку після його пошкодження. Це відкриття стимулювало збільшення кількості публікацій, у яких розглядалися питання постнатального нейрогенезу. Незважаючи на те, що нейрогенез у дорослих є дуже дискусійною темою в неврології, така тематика заохочує науковців до проведення досліджень в цій галузі, особливо у зв'язку з перспективою застосування стовбурових клітин для лікування нервово-психічних розладів та нейродегенеративних захворювань, а також потенційну роль нервових клітин-попередників у відновленні мозку.

Метою роботи було проаналізувати науково-теоретичний матеріал з питань морфологічних та імуногістохімічних особливостей будови субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків у постнатальному нейрогенезі, визначити перспективи подальшого дослідження.

Матеріали та методи

З основних наукометричних баз даних WebofScience, PubMed, Scopus, WebofKnowledge було розглянуто 73 джерела, з яких відібрано 45 джерел з цієї тематики до розгляду, що повністю відповідали умовам запиту: переважна кількість публікацій за останні 10 років або публікації з даної проблеми незалежно від давності.

Результати. Обговорення

За даними електронної бази PubMed, яка відображає значну частину публікацій на тему нейрогенезу, мож-

на зробити висновок про те, що кількісне збільшення цих публікацій (ключові слова "neurogenesis", "stress") відбувається в геометричній прогресії: у період з 1981 р.до 1990 р. було опубліковано лише 2 дослідження, з 1991 р.до 2000 р. - 43 праці, з 2001 р.до 2007 р. - 275 публікацій, з 2008 р.до 2023 р. - 3194 публікацій. Простий наукометричний аналіз показує як постійно зростає актуальність вивчення теми нейрогенезу.

В останнє десятиліття роботи багатьох науковців, які досліджують проблеми нейрогенезу, спрямовані на пошук тих факторів, які можуть стимулювати чи пригнічувати його в дорослому мозку, тобто проліферацію клітин в специфічних генеративних ділянках мозку в постнатальному періоді і диференціювання їх в нейрони. Дискусійним залишається питання щодо того, як ефект подібної модуляції (посилення або пригнічення нейрогенезу) впливає на функції та структуру центральної нервової системи, а саме субвентрикулярну зону бічних шлуночків мозку тварин та людини.

Відновлення нервових клітин в ЦНС ссавців було описано ще в 1912 році [3], але не отримало серйозного експериментального підтвердження. Перші відомості про утворення нових нейронів у постнатальному нейрогенезі в мозку мишей, кішок та щурів були отримані в середині минулого століття. Уперше в 1962 р. J. Altman (1963, 1965, 1969) описав проліферацію нейронів в зрілому мозку в гіпокампі і зоровому горбі [4, 5, 6]. В експериментах щодо включення 3Н-тимідину було показано, що в гіпокампі цих тварин спостерігали присутність мічених клітин, які морфологічно подібні нейронам. Це відкриття сприймала скептично більшість

науковців, оскільки було важко довести, що мічені саме нейрони, а не глія.

Наступним поштовхом для вивчення нейрогенезу ЦНС у ссавців були дослідження на співочих птахів. А. Paton, & F. N. Nottebohm (1984) [36]. Результати таких досліджень показали, що з приходом сезону спарювання в ядрах мозку, які пов'язані з вокалом та навчанням співу, спостерігалось збільшення кількості нейронів, а потім поступово їхня кількість зменшувалася до вихідного рівня. Отже, була продемонстрована функціональна інтеграція нових нейронів центральної нервової системи дорослих.

Пізніше з'явилися дані про нейрогенез і в інших ділянках мозку - в спинному мозку, чорній речовині та мигдалинах. Але цікавим, було те, що щільність розташування нейрональних клітин попередників була різною в різних ділянках, а ступінь вираженості нейрогенезу окремих ділянок залежав від мікрооточення [33].

Нейрогенез - це процес, який поєднує в собі клітинну проліферацію, міграцію та диференціацію нейронів і нейроглії [1]. Нейральні стовбурові клітини (НСК) під час проліферації проходять етап асиметричного поділу, після якого утворюються клітини-попередники, що так само можуть поділятися. Мігруючи із зони проліферації, клітини-попередники починають диференціюватися. Під час диференціювання незрілі клітини перетворюються в зрілі нейрони або нейрогліальні клітини [18].

Нейрогенез у дорослих обмежений двома нейрогенними зонами мозку, а саме - субвентрикулярною зоною бічних шлуночків мозку (SVZ) та субгранулярною зоною зубчастої звивини гіпокампа (SGZ) [5].

Відомо, що субвентрикулярна зона (СВЗ) - це найбільша зародкова зона мозку дорослих ссавців, яка простягається вздовж більшої частини бічних стінок бічних шлуночків [11]. У повністю дорослих ссавців нейрони, утворені у СВЗ дорослих, мігрують в нюхову цибулину, де дозрівають до місцевих інтернейронів [6]. У цій зоні найбільша популяція проліферуючих клітин у мозку дорослих гризунів [4], мавп [20] і людини [21].

В Україні є дослідження з пренатального нейрогенезу. Зокрема, у пренатальному періоді субвентрикулярна зона описана в працях В. С. Школьнікова та П. О. Стельмашука (2016), В. О. Тихолаза зі співав. (2018). У цих роботах досліджені морфометричні параметри субвентрикулярної зони лобових часток півкуль мозку у плодів людини на 7-8 тижнях та 12-13 тижнях внутрішньоутробного розвитку [42, 43].

У праці В. О. Тихолаза зі співав. (2018) описані дослідження вентрикулярної та субвентрикулярної ділянок нервової трубки в пренатальному періоді онтогенезу людини [43], досліджений клітинний склад епендимного (нейроепітеліального) шару ембріонів та плодів людини. В епендимному шарі (ЕШ) ембріонів (6-7 тиж.) були виявлені нейральні стовбурові клітини (НСК) двох типів: одні - у вигляді смужок з інтенсивно забарвленим базифільним ядром, які знаходилися вздовж всього

епендимного шару; інші клітини були дифузно розсіяні по всьому ЕШ з помірно забарвленими базифільними ядрами й становили основну частину клітин ЕШ. В ембріонів (8-20 тиж.) була одна популяція клітин (прогеніторні клітини), які відрізнялися за формою. У ембріонів (20-38 тиж.) спостерігали наявність двох популяцій клітин (прогеніторні клітини і таніцити), а в ембріонів з 38 тиж. були лише епендимоцити. Також у плодів людини на різних термінах гестації відзначалася різниця у будові ЕШ. Так, у плодів 31-32 тиж. ЕШ мав псевдобагатошарову будову, на відміну від плодів 37-38, 39-40 тиж., де він був представлений у вигляді одношарової видовженої смужки епендимоцитів (біполярних клітин). Було також встановлено, що у ЕШ ембріонів та плодів різних термінів гестації знижувався рівень експресії маркера проліферації Ki-67. Але була встановлена висока експресія маркера S100, віментину, антиапоптозного маркера Bcl-2 (з 6-7 до 17-18 тиж.) та помірна експресія Bcl-2 (з 20-21 до 39-40 тиж.). Експресію синаптофізину в ЕШ не спостерігали [43].

У своїй науковій роботі О. В. Павлюк (2003) досліджувала розвиток та диференціацію бічних шлуночків головного мозку плодів людини та встановила, що в зародка зачатки бічних шлуночків утворюються довжиною 6-8 мм. Вже після 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку активно формуються бічні шлуночки головного мозку. Авторка також встановила періоди, у яких можуть виникати різні вади розвитку бічних шлуночків [38].

В. Д. Карамішев зі співав. (2013) у своїх наукових працях з постнатального нейрогенезу в умовах підвищеної судомної готовності досліджував одну з нейропроліферативних ділянок - зубчасту звивину гіпокампу щурів. За результатами таких досліджень було показано, що одразу після перших епілептиформних проявів відбувалися зміни, а саме пригнічення клітинної проліферації в усіх досліджених ділянках мозку. Максимальна кількість проліферуючих клітин спостерігалася під час максимальних судомних випадків. Також було показано, що початкові нейродегенеративні зміни в гіпокампі супроводжувалися збільшенням кількості клітин, що діляться. Але при довготривалих епілептиформних проявах кількість проліферуючих клітин зменшувалася. Чіткі дегенеративні зміни в структурі гіпокампа щурів супроводжувалися різким зниженням проліферуючих клітин [26].

У зв'язку з відкриттям нейрогенезу в субвентрикулярній зоні бічних шлуночків науковці дослідили макрота мікроструктуру цієї ділянки та отримали розширені дані щодо її гістологічної та цитологічної будови.

Так, було встановлено, що СВЗ містить гетерогенну популяцію стовбурових та прогеніторних клітин [9] і складається з чотирьох різних типів клітин, визначених за їхньою морфологією, ультраструктурою та молекулярними маркерами [12]:

- клітини типу А - молоді проліферуючі нейрони, які об'єднуються, утворюючи ланцюги і мігрують до нюхової

цибулини (маркерами цих клітин є білки PSA-NCAM, Tuj1 (Class III β -Tubulin), i Hu) [28];

- клітини типу В1 - повільно проліферуючі нейробласти, що утворюють гліальні трубки, усередині яких відбувається міграція клітин А. Клітини типу В мають певні подібні ознаки з астроцитами та експресують низку гліальних маркерів, а саме: гліальний фібрилярний кислий білок GFAP [12] і жирозв'язувальний білок мозку (BLBP) [24]. Клітини типу В можуть знаходитися в стані спокою та активному стані. Причому лише в активному стані вони експресують білок Nestin;

- клітини типу С - більш сферичні та сильно проліферативні попередники, які утворюють скупчення поруч із ланцюгами мігруючих клітин А (експресують білок Nestin) [13]. Часто для цього типу клітин використовують маркери фактори транскрипції ASCL1 (також відомі як Mash1) і Dlx2 [32];

- клітини типу Е - в'їчасті епендимоцити, які обернені в порожнину шлуночка та стимулюють циркуляцію спинномозкової рідини. Саме цими клітинами СВЗ відокремлена від порожнини шлуночків.

В-клітини тісно взаємодіють з Е-клітинами й зрідка контактують з просвітом шлуночка. Тоді як клітини Е мають багато довгих війок, В-клітини містять одну коротку війку [14], подібну до нервових родоначальників ембріона.

СВЗ розташована на бічній стінці двох латеральних шлуночків. Формування цієї ніші бере початок від нейровентрикулярного епітелію ембріональної зони шлуночка, де під час розвитку відбувається проліферація радіальної глії.

Анатомічно СВЗ можна поділити на 3 основні домен. I домен (стінка шлуночка) складається з епендимоцитів [9], які одношаровим епітелієм вистилають стінки бічних шлуночків. Відомо, що клітини типу В мають одну війку, яка виступає в просвіт бічного шлуночка й відіграє роль сенсора для різних сигналів [23]. II домен (нижче від стінки шлуночка) складається з тіл клітин типу А, В, С, нервових закінчень та інших клітин. У домені III містяться клітини типу В, які своїми закінченнями взаємодіють з кровоносними судинами [19]. Стовбурові клітини СВЗ розміщені всередині цієї зони, через її анатомічне розташування. Отже, СВЗ розташована між двома мікросередовищами [35]. З одного боку вони безпосередньо контактують зі спинномозковою рідиною, з іншого - з кровоносними судинами, які утворюють "перивентрикулярний" гематоенцефалічний бар'єр.

У субвентрикулярній зоні головного мозку попередники нейронів, які утворилися після поділу НСК, спочатку мають фенотип Dlx2+ Mash1+, а потім починають експресувати PSA-NCAM (polysialylated neural cell adhesion molecule) і DCX (doublecortin, даблкортин), далі вони мігрують до нюхової цибулини, де диференціюються в гранулярні ГАМК-ергічні, дофамінергічні, змішані й перигломерулярні інтернейрони [10]. У тварин з розвинутим нюховим мозком (гризунів) потік прогеніторів дуже

виражений і називається ростральним міграційним потоком (РМП). Є дані щодо присутності певної кількості НСК в ростральному міграційному потоці [22].

Переважна кількість досліджень, пов'язаних з нейрогенезом, базується на використанні маркерів тимідинових аналогів, маркерів проліферації та зрілих клітин: даблкортин (DCX) і бета-тубулін - це білки, які є в пронейронах, що диференціюються [2]; Nestin - білковий маркер нейрональних клітин-попередників, який можна ідентифікувати на стадії проліферації [15]; Neu-N - це специфічний ядерний білок, який знаходиться в ядрах зрілих клітин і приналежній цитоплазмі нейронів, що диференціюються; віментин та GFAP - гліальний фібрилярний кислий білок, який утворюється в проліферативній радіальній глії та нейральних стовбурових клітинах дорослих ссавців [45]; Ki-67 - це специфічний білок, що знаходиться в ядрі проліферуючих клітин.

Також відомо, що в дорослому мозку є унікальні структури - нейрогенні ніші, які обмежують активний нейрогенез у цих двох ділянках [41]. Основними компонентами нейрогенної ніші дорослого мозку є: ендотеліальні клітини, астроцити, епендимоцити, мікроглія, зрілі нейрони та нащадки дорослих нервових клітин-попередників. Клітини нейрогенної ніші здатні утворювати багато факторів, які необхідні для збереження популяції НСК і регуляції глію-та нейрогенезу. Прикладом такого впливу на нейрогенез може бути група транскрипційних факторів (Sox1, Shh, Tbr1, Sox2, Wnt, Notch1, BMP, Pax6 тощо). Їхня дія часто прямо протилежна на різних стадіях нейро-гліогенезу. Зокрема, фактори Notch1 і BMP пригнічують диференціювання нейронів, сприяючи розвитку клітин попередників гліального напрямку, а транскрипційний фактор Trb2 навпаки стимулює нейрогенез [37].

Дослідники вказують на те, що нейрогенез у СВЗ може модулюватися багатьма чинниками, а саме: збагачення довкілля [17], психотрофні агенти [16], вправи [7] та стрес [34].

На сьогодні доведено, що тривалий або інтенсивний стрес може мати фізіологічно шкідливий вплив на мозок. Ці ефекти особливо виражені в гіпокампі і включають атрофію нейронів та нейротоксичність. Вони значною мірою пов'язані з підвищеними концентраціями глюкокортикоїдів через багато механізмів, які ще не зовсім зрозумілі. Однак на відміну від зароджених нейронів гіпокампу нейробласти субвентрикулярної зони, значною мірою не реагують на стрес або психоактивні препарати, за винятком кількох повідомлень про посилений нейрогенез нетиповими антипсихотичними препаратами [44].

Цікаво, що за певних умов стрес також може призвести до посилення нейрогенезу за наявності підвищених глюкокортикоїдів, особливо коли стрес має гедонічну цінність, наприклад, під час спарювання [30], збагачення навколишнього середовища [8] або фізичних вправ [39]. Дійсно, деякі дослідження припускають, що супут-

ня регуляція захисних факторів, таких як окситоцин, може сприяти посиленню нейрогенезу в цих ситуаціях [31].

Також дані експериментальних досліджень [27] демонструють негативний вплив кортикостеронів на нейрогенез, а саме пригнічення нейрогенезу дорослих у СВЗ при підшкірному введенні гормону щурам протягом 14 днів.

Результатом дослідження [29], у якому застосовувалося хронічне лікування щурів кортикостероном, щоб викликати реакцію на стрес, є пригнічення проліферації клітин у СВЗ, причому добровільний біг на колесі змінював це пригнічення. Крім того, щурі, які бігали на колесах, мали посилений нейрогенез у межах СВЗ порівняно з групою, що не бігала, у нормальних умовах. Ці дослідження вказують на те, що стрес не тільки модулює проліферацію клітин у гіпокампі, але також впливає на СВЗ.

Субвентрикулярна зона описана також в дослідженнях [25], де використовували модель стресу примусового плавання мишей. Було виявлено, що хронічний стрес зменшив кількість НСК у СВЗ. Зменшення кількості НСК зберігалось протягом тижнів навіть після припинення стресу. Відновлення нейрогенезу в цій зоні відбувалося шляхом лікування антидепресантами флуоксетином та іміпраміном. Крім того, ці науковці продемонстрували *in vitro* колонію утворюючий нейросферний аналіз, що кортикостерон послаблює утворення нейросфери дорослими НСК і, навпаки, що серотонін збільшував виживання НСК. Ці результати свідчать, що дія глюкокор-

тикоїдів і серотоніну впливає на кількість НСК в умовах хронічного стресу.

Також відомо, що нейрогенез дорослих у субвентрикулярній зоні впливає на поведінку та нюхову функцію. У міру старіння населення зростають і нейродегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона та хвороба Паркінсона). Тому розуміння багатьох аспектів регулювання нейрогенезу дорослих може сприяти прогресу в розумінні, лікуванні нейродегенеративних розладів [40].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Відсутність систематизованих даних про будову субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків при впливі пригнічувальних чинників на нейрогенез з наступною стимуляцією нейрогенезу в цій же ділянці надає можливість для подальших досліджень.

2. Недостатньо вдосконаленою є стандартизація нових імуногістохімічних методів, тому неоднозначними залишаються результати їхнього застосування, що зі свого боку дозволяє нам працювати над вдосконаленням методів виявлення нейроспецифічних білків та шукати нові маркери нейронального диференціювання.

Перспективою подальших досліджень є вивчення структур нейропроліферативних ділянок головного мозку в постнатальному нейрогенезі, що дозволить визначити пріоритетні напрямки профілактики та діагностики нейродегенеративних захворювань.

Список посилань - References

- [1] Abrous, D. N., Koehl, M., & Le Moal, M. (2005). Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. *Physiol. Rev.*, 85(8), 523-569. doi: 10.1152/physrev.00055.2003
- [2] Albala, J. S., Kress, Y., & Liu, W. K. (1995). Human microtubule-associated protein-2c localizes to dendrites and axons in fetal spinal motor neurons. *J. Neurochem.*, 64(6), 2480-2490. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64062480.x
- [3] Allen, E. (1912). The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J Comp Neurol.*, 22, 547-568.
- [4] Altman, J. (1963). Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat. Rec. Journal*, 145, 573-591. doi: 10.1002/ar.1091450409
- [5] Altman, J., & Das Gopal, D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335. doi: 10.1002/cne.901240303
- [6] Altman, J. (1969). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol.*, 137, 433-458. doi: 10.1002/cne.901370404
- [7] Bednarczyk, M. R., Aumont, A., Decary, S., Bergeron, R., & Fernandes, K. J. (2009). Prolonged voluntary wheel-running stimulates neural precursors in the hippocampus and forebrain of adult CD1 mice. *Hippocampus*, 19(10), 913-927. doi: 10.1002/hipo.20621
- [8] Brown, J., Cooper-Kuhn, M. C., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F. H., & Kuhn, H. G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur. J Neurosci.*, 17(10), 2042-2046. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02647.x
- [9] Butti, E., Cusimano, M., Bacigaluppi, M., & Martino, G. (2014). Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front. Neurosci.*, 8, 1-11. doi:10.3389/fnins.2014.00092
- [10] Curtis, M. A., Monzo, H. J., & Faull, R. L. (2009). The rostral migratory stream and olfactory system: smell, disease and slippery cells. *Prog Brain Res.*, 175, 33-42. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17503-9
- [11] Doetsch, F., & Alvarez-Buylla, A. (1996). Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(25), 14895-14900. doi: 10.1073/pnas.93.25.14895
- [12] Doetsch, F., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1997). Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci.*, 17(13), 5046-5061. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-13-05046.1997
- [13] Doetsch, F., Caille, I., Lim, D. A., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1999a). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 97(6), 703-716. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80783-7
- [14] Doetsch, F., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1999b). Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(20), 11619-11624. doi: 10.1073/pnas.96.20.11619
- [15] Doetsch, F. (2003). The glial identity of neural stem cells. *Nat*

- Neurosci.*, 6(11), 1127-1134. doi: 10.1038/nm1144
- [16] Duman, R. S., Malberg, J., & Nakagawa, S. (2001). Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J PharmacolExpTher.*, 299(2), 401-407.
- [17] Fabel, K., Wolf, S. A., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., & Kempermann, G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Front. Neurosci.*, 3, 50. doi:10.3389/neuro.22.002.2009
- [18] Fuchs, E., & Gould, E. (2000). Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur. J. Neurosci.*, 12(7), 2211-2214. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00130.x
- [19] Fuentealba, L. C., Obernier, K., & Alvarez-Buylla, A. (2012). Adult neural stem cells bridge their niche. *Cell Stem Cell*, 10(6), 698-708. doi: 10.1016/j.stem.2012.05.012
- [20] Gould, E., Reeves, A. J., Fallah, M., Tanapat, P., Gross, C. G., & Fuchs, E. (1999). Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(9), 5263-5267. doi: 10.1073/pnas.96.9.5263
- [21] Gould, E., Vail, N., Wagers, M., & Gross, C. G. (2001). Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(19), 10910-10917. <https://doi.org/10.1073/pnas.181354698>
- [22] Hack, M. A., Saghatelyan, A., Chevigny, A., Pfeifer, A., Ashery-Padan, R., Lledo, P. M., & Gotz, M. (2005). Neuronal fate determinants of adult olfactory bulb neurogenesis. *Nat Neurosci.*, 8(7), 865-872. doi: 10.1038/nm1479
- [23] Han, Y. G., Spassky, N., Romaguera-Ros, M., Garcia-Verdugo, J. M., Aguilar, A., Schneider-Maunoury, S., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Hedgehog signaling and primary cilia are required for the formation of adult neural stem cells. *Nat. Neurosci.*, 11(3), 277-284. doi: 10.1038/nm2059
- [24] Hartfuss, E., Galli, R., Heins, N., & Gotz, M. (2001). Characterization of CNS Precursor Subtypes and Radial Glia. *Developmental Biology*, 229(1), 15-30. doi: 10.1006/dbio.2000.9962
- [25] Hitoshi, S., Maruta, N., Higashi, M., Kumar, A., Kato, N., & Ikenaka, K. (2007). Antidepressant drugs reverse the loss of adult neural stem cells following chronic stress. *J Neurosci Res.*, 85(16), 3574-3585. doi: 10.1002/jnr.21455
- [26] Karamyshev, V. D., Panasenکو, V. O., & Klochko, N. I. (2013). Постнатальний нейрогенез в умовах підвищеної судомної готовності, *Матеріали VII Міжнародного Конгресу з інтегративної антропології*. (17-18 жовтня 2013 р.). (с. 65-66). [Postnatal neurogenesis in conditions of increased convulsive readiness, *Materials of the VII International Congress on Integrative Anthropology*]. Вінниця - Vinnytsia. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/7274>
- [27] Lau, W. M., Qiu, G., Helmeste, D. M., Lee, T. M., Tang, S. W., So, K. F., & Tang, S. W. (2007). Corticosteroid decreases subventricular zone cell proliferation, which could be reversed by paroxetine. *Restor Neurol Neurosci.*, 25(1), 17-23.
- [28] Lee, C., Hu, J., Ralls, S., Kitamura, T., Loh, Y. P., Yang, Y., ... & Ahn, S. (2012). The molecular profiles of neural stem cell niche in the adult subventricular zone. *PLoS One*, 7(11), e50501. doi: 10.1371/journal.pone.0050501
- [29] Lee, J. C., Yau, S., Tatia, M., Lee, C., Lau, B. W., & So, K. F. (2016). Voluntary Wheel Running Reverses the Decrease in Subventricular Zone Neurogenesis Caused by Corticosterone. *Cell Transplantation*, 25(11), 1979-1986. doi: 10.3727/096368916X692195
- [30] Leuner, B., Glasper, E. R., & Gould, E. (2010). Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones. *PLoS ONE*, 5(7), e11597. doi: 10.1371/journal.pone.0011597
- [31] Leuner, B., Caponiti, J. M., & Gould, E. (2012). Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*, 22(4), 861-868. doi: 10.1002/hipo.20947
- [32] Lim, D. A., & Alvarez-Buylla, A. (2016). The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 8(5), a018820. doi: 10.1101/cshperspect.a018820
- [33] Lledo, P. M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neurosciences*, 7(3), 179-193. doi: 10.1038/nrn1867
- [34] Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16(3), 233-238. doi: 10.1002/hipo.20155
- [35] Mirzadeh, Z., Merkle, F. T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell*, 3(3), 265-278. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.004
- [36] Paton, J. A., & Nottebohm, F. N. (1984). Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science*, 225(4666), 1046-1048. doi:10.1126/science.6474166
- [37] Palmer, T. D., Takahashi, J., & Gage, F. H. (1997). The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol Cell Neurosci.*, 8(6), 389-404. doi: 10.1006/mcne.1996.0595
- [38] Pavlyuk, O. V. (2003). *Розвиток та становлення топографії бічних шлуночків головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини*. (Дис. канд. мед. наук) [Development and formation of the topography of the lateral ventricles of the brain in the prenatal period of human on to genesis. (Dis. cand. of med. sci.) Київ - Kyiv.
- [39] Praag, V. H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.*, 2(3), 266-270. doi: 10.1038/6368
- [40] Richardson, S. J., & Osborne, F. A. (2007). Hormones and adult neurogenesis in mammals. *Expert Rev Endocrinol Metab.*, 2(2), 261-276. doi: 10.1586/17446651.2.2.261
- [41] Riquelme, P. A., Drapeau, E., & Doetsch, F. (2008). Brain microecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 363(1489), 123-137. doi:10.1098/rstb.2006.2016
- [42] Shkolnikov, V. S., & Stelmashchuk, P. O. (2016). Особливості структурної організації лобової частки кінцевого мозку плодів людини 12-13 тижня внутрішньоутробного розвитку (Анатомо-гістологічне дослідження) [Features of structural organization of frontal lobe of telencephalon human fetus 12-13 weeks fetal development (Anatomical and histological examination)]. *Вісник проблем біології та медицини - Bulletin of problems in biology and medicine*, 4, 1(133), 321-325.
- [43] Tykholaz, V. O., Oniskova, O. V., Skoruk, R. V., Shpakova, N. A., & Yushchenko, L. O. (2018). Морфологічна характеристика епендимного шару четвертого шлуночка та волокон радіальної глії довгастого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини [Morphological characteristics of the ependymal layer of the fourth ventricle and the fibers of the radial glia of the medulla oblongata during the prenatal period of human ontogenesis]. *Світ медицини та біології - World of medicine and biology*, 3(65), 189-196.
- [44] Wakade, C. G., Mahadik, P. S., Waller, L. J., & Chiu, F. C. (2002). Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 69(1), 72-79. doi: 10.1002/jnr.10281
- [45] Xiong, G., Ozaki, N., & Sugiura, Y. (2009). Transplanted embryonic spinal tissues promotes severed sciatic nerve regeneration in rats. *Arch. Histol. Cytol.*, 72(2), 127-138. doi: 10.1679/aohc.72.127

THE SUBVENTRICULAR ZONE OF THE LATERAL VENTRICLES IN THE POSTNATAL NEUROGENESIS

Damzin O. S., Tykholaz V. O., Galunko G. M.

Annotation. *The primary aim was to analyze the scientific and theoretical material regarding the morphological and immunohistochemical characteristics of the subventricular zone's structure in the lateral ventricles during postnatal neurogenesis and to determine the prospects for further research. Given that neuronal development takes place in this specific part of the brain throughout the entire period of human ontogenesis, understanding its morphological and histological structure will help to clarify the mechanisms of neurogenesis under normal circumstances as well as under the influence of various physiological or pathological factors, which determines the relevance of this study. 40 sources on this topic were reviewed and selected from the main scientometric databases like Web of Science, PubMed, Scopus, and Web of Knowledge, with the majority of publications coming from the last decade. The state of research related to the morphogenesis and histogenesis of the subventricular zone of the lateral ventricles of the animal brain in postnatal neurogenesis is highlighted, and the ways of further research are determined as a result of the scientific and theoretical analysis of literature sources.*

Keywords: *subventricular zone, lateral ventricles, postnatal neurogenesis.*
