

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-27

УДК: 612.82:611.81

ПОСТНАТАЛЬНИЙ НЕЙРОГЕНЕЗ В НЕЙРОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ДІЛЯНКАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ходак Т. В., Тихолаз В. О., Шевченко В. М.

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

Відповідальний за листування:
e-mail: txodak37@gmail.com

Статтю отримано 23 червня 2022 р.; прийнято до друку 29 липня 2022 р.

Анотація. Мета роботи - систематизувати та проаналізувати існуючі проблемні аспекти у вивченні постнатального нейрогенезу в нейропроліферативних ділянках головного мозку. Актуальність зазначеної проблеми зумовлена зростаючою часткою нейродегенеративних захворювань і пошуками можливості їх лікування. З баз даних PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus до розгляду було відібрано 28 джерел з даної проблеми незалежно від давності з переважанням публікацій за останні 10 років. У результаті проведеного науково-теоретичного аналізу джерел літератури висвітлений стан досліджень, які стосуються вивчення постнатального нейрогенезу в нейропроліферативних ділянках головного мозку, а саме в гіпокампі та окреслені шляхи подальших досліджень. Виявлена відсутність чітких даних про будову різних ділянок гіпокампа при дії пригнічуючих нейрогенез факторів з наступною стимуляцією в цих же ділянках. Виявлена потреба в стандартизації імуногістохімічних методів дослідження та в покращенні методики виявлення відомих нейроспецифічних білків, що є маркерами проліферації або ж апоптозу, що дасть змогу як порівнювати результати, отримані різними дослідниками, так і їх трактування.

Ключові слова: постнатальний нейрогенез, гіпокамп.

Вступ

У даний час збільшується науковий інтерес до явища постнатального нейрогенезу, будови та функціонування нейропроліферативних ділянок головного мозку. Актуальність цієї проблеми зумовлена зростаючою часткою нейродегенеративних захворювань і пошуками можливості їх лікування, тобто знаходження механізмів, які б дали змогу відновлювати пошкоджені ділянки нервової системи.

Мета роботи - систематизувати та проаналізувати існуючі проблемні аспекти у вивченні постнатального нейрогенезу в нейропроліферативних ділянках головного мозку.

Матеріали та методи

З баз даних PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus було обрано та розглянуто 40 джерел, з яких 28 обрано до розгляду, що повністю відповідали умовам запиту: переважно публікації за останні 10 років, або публікації з даної проблеми незалежно від давності.

Результати. Обговорення

Відкриття постнатального нейрогенезу спростувало твердження, що нові нейрони після народження не утворюються. На початку ХХ століття, на основі детальних даних про будову мозку, було встановлено, що нервова система людини розвивається *in utero*. Вважали, що нейрони не здатні відтворюватися, оскільки відсутня їх регенерація після пошкодження нервової тканини [28]. У 1962 році J. Altman за допомогою радіоактивного поміченого тимідину, який вбудовується в ДНК клітин, здат-

них до проліферації, показав, що нейрони здатні до поділу та відновлення. Та нажаль дане відкриття не було сприйняте належним чином у науковому світі, причиною стала неможливість молекулярного маркування. Важко було довести, що маркуються саме нейрони, а не глія, тому дослідження в цій області були припинені [1]. Але в 1970-1980-х роках, M. S. Kaplan, & J. W. Hinds (1977) [13] та Fernando Nottebohm (1977) [19] довели, що нейрогенез не лише існує морфологічно, а й функціонально. У співочих птахів навесні в період співу виникають нові нейрони в нейропроліферативних ділянках, а восени - зникають. Це докорінно змінило відношення нейробіологів до постнатального нейрогенезу. Але експериментально ці результати не вдалося повторити на дорослих макаках-резус, у них проліферували лише клітини глії. Тому деякі автори заперечували та продовжують заперечувати нейрогенез у вищих ссавців [6]. Нові технології в методах дослідження дали змогу якісно підтвердити наявність нейрогенезу у людини. Альтмановський 3Н-тимідин - радіоактивний нуклеотид, яким досліджували проліферацію нейронів за рахунок його інкорпорації в клітину під час поділу, було замінено бромдезоксипридином, який можна ідентифікувати імуногістохімічно за допомогою специфічних нейрональних маркерів [17]. Вченими B. A. Reynolds, & S. Weiss (1992) у досліджах було встановлено, що нервові клітини-попередники (NPCs) гризунів *in vitro* проліферували та диференціювались у нейрони та астроцити [25]. Далі поставало питання про можливість міграції нейронів у головному мозку, NPCs мічені вірусними векторами диференціювали і мігрували в головному мозку мишей [24].

Логічним продовженням дослідження нейрогенезу було вирішення питання наявності його в дорослому людському мозку. Це було підтверджено в 1998 році P. S. Eriksson et al. (1998), які довели утворення "молодих" нейронів у гіпокампі [7]. На даний час відкриття явища нейрогенезу широко та всебічно досліджується багатьма науковцями світу. Розкриття механізмів нейрогенезу розширить можливості його застосування в лікуванні нейродегенеративних хвороб шляхом введення клітин-трансплантантів [9], або використання власного пулу нейральних стовбурових клітин.

1992 рік вважається революційним в нейрогенезі, оскільки були відкриті нейропроліферативні ділянки головного мозку. У цьому році дослідили нейрогенез у субвентрикулярній зоні, а в 1995-97 роках - у гіпокампі [8]. Вищевказаними науковцями було встановлено, що нові клітин утворюються в субвентрикулярній зоні та мігрують по ростральному міграційному потоці в нюхову цибулину. Це відбувається протягом усього життя людини. Субгранулярна зона - ділянка мозку, розміщена між шаром гранулярних клітин і воротами зубчатої звивини гіпокампу. У субгранулярній зоні відбувається постнатальний нейрогенез. За добу утворюється 30 тисяч нейронів у субвентрикулярній зоні, 3-9 тисяч - у субгранулярній зоні, 10 тисяч ГАМК-ергічних нейронів, 100 перигломерулярних нейронів, більше 60 допамінергічних нейронів виживають і додаються до нюхової цибулини щодня [4]. Оцінка нейрогенезу специфічними маркерами є доказовим фактором нейтральних процесів мозку. Бромдезоксипридин (BrdU), який, вбудовуючись у ДНК клітини, що ділиться, дає змогу ідентифікувати новоутворені клітини. Зразок тканини обробляють флюорисцентними антитілами до BrdU, що дає можливість на основі імунної реакції (антиген-антитіло) за допомогою колориметра, кількісно оцінити клітини в мікропрепараті. Даблкортин - це білок, який є маркером у незрілих нейронах, що дозволяє ідентифікувати нейрон на різних стадіях розвитку: проліферативна фаза - CFAP, Ki67, Nestin, фаза міграції та диференціювання - DCX, NeuN, фаза інтеграції нейрона - BrdU, NeuN.

Наступним та не менш значущим було питання дії різних факторів на нейрогенез у нейропроліферативних ділянках. Відомо що посилюють нейрогенез естрогени, нейростероїди, оксид азоту [5].

На даний час проведені численні експерименти на тваринах. Моделювання експериментів тісно пов'язане з факторами, які підсилюють або ж блокують нейрогенез. Для прикладу, відомо, що позитивний вплив на розвиток нових нейронів у нейропроліферативних ділянках головного мозку має збагачене середовище, в якому перебувають тварини. І навпаки, соціальна ізоляція виступає фактором пригнічення нейрогенезу. Серед ряду досліджень були і ті, які показували, що після ішемії мозку, посилювалися регенеративні процеси в тих групах мишей, яких розміщували в умови "збагаченого середовища". Великий арсенал досліджень пов'язаний з

впливом нейромедіаторних систем ЦНС [5]. Кількісний чи функціональний дефіцит або ж надлишок регуляторних молекул веде до різних станів і захворювань ЦНС. Експериментально, за рахунок фармакологічного впливу на нейромедіаторні системи головного мозку, оцінювали значення того чи іншого медіатора на різних етапах нейрогенезу. Як приклад, хронічна стимуляція серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} за допомогою речовини 8-OH-DPXТ у щурів підвищувала проліферацію НСК, збільшувала виживання нейронів на стадії диференціації в зубчастій звивині гіпокампа. Окрім медіаторів на нейрогенез значний вплив мають ростові нейротрофічні фактори: мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), фактор росту нервів (NGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), нейротрофін-3(NT-3) В експериментах на тваринах (щурі, миші), при внутрішньомозковому введенні цих факторів, підсилювався нейрогенез на всіх стадіях. І навпаки дефіцит даних факторів, викликав пригнічення нейрогенезу, і як наслідок погіршене сприйняття і зміну поведінки [18]. Також в умовах експерименту (на культурі тканин), вчені показали, що співвідношення різних видів нейрорегуляторних факторів і медіаторів з додаванням їх до нейтральних стовбурових клітин, дозволяє "програмувати" функцію майбутнього нейрона. Наприклад, культивування стовбурових клітин з дофаміном формує дофамінергічні нейрони [2].

У низці досліджень також було встановлено, що до факторів, які пригнічують нейрогенез відносяться: кортикостероїди [15], стрес (дистрес) - інгібує нейрогенез у гіпокампі [10]. Для прикладу, в одному з досліджень примати підлягали впливу хронічного стресу (їх соціально ізолювали від інших) після цього оцінювали ступінь депресії та тривоги, а також досліджували нейрогенез у зоні гіпокампу (постмортально). Хронічний стрес сприяв зниженню нейрогенезу та поєднувався з тривожною поведінкою. У другій частині експерименту приматів лікували антидепресантами (групою, яка збільшує концентрацію серотоніну в ЦНС), як наслідок, збільшувався нейрогенез і зменшувалися прояви депресії [11].

У зв'язку з відкриттям процесів нейрогенезу в гіпокампі науковцями було більш детально досліджено його макро- та мікроструктуру, розширені та структуровані дані щодо гістологічної та цитологічної будови гіпокампа.

Так, було встановлено, що гіпокамп складається із щільно розташованих клітин вздовж медіальної стінки нижніх рогів бічних шлуночків. Правий і лівий гіпокамп пов'язані комісуральними волокнами. Гістологічно гіпокамп розділяють на три зони: власне гіпокамп (який поділяють на поля CA1, CA2, CA3 CA4), зубчасту звивину, субікулум. У "власне гіпокампі" виділяють три шари: молекулярний (stratum moleculare), який, у свою чергу, має три підшари (еумолекулярний (stratum eumoleculare), лакунарний (stratum lacunosum) та радіальний (stratum radiatum)), пірамідний шар (stratum pyramidale) і крайовий шар (stratum oriens).

Будова шарів однакова для всіх полів гіпокампа. У молекулярному шарі розташовуються тіла трьох типів непірамідних ГАМК-ергічних нейронів. В еумолекулярному підшарі розташовується пучок волокон, що прямує з субікулула, закінчуються аферентні шляхи з тенторіальної кори і ядер таламуса, в лакунарному підшарі містяться аксони, що йдуть від гіпокампа в субікулум. У полі CA3, на відміну від полів CA2 і CA1, є вузька безклітинна зона, розташована трохи вище шару пірамідних нейронів, де проходять аксони клітин зубчастої звивини. На дистальному кінці ці волокна утворюють вигин, який відмежовує поля CA3 і CA2. У радіарному шарі містять нервові волокна, що забезпечують зв'язок нейронів полів CA3 і CA1. Пірамідний шар є основним шаром власне гіпокампу. Він містить пірамідні, корзинчасті, тріламінарні нейрони та клітини-канделябри. Дендрити пірамідних клітин спрямовані як до молекулярного, так і до крайового шару [19]. R. Lorente de N? (1934) побачив відмінності в дендритній організації пірамідних клітин у різних ділянках CA3 і CA1 і використав це для подальшого поділу даних полів на три підрегіони (CA3a, b, c, CA1a,b, c) [14]. Крайовий шар містить базальні розгалуження дендритів пірамідних нейронів, а також тіла та розгалуження дендритів поліморфних (непірамідних) інтернейронів. У власне гіпокампі розрізняють 8 типів нейронів. Основні з них, пірамідні, є холінергічними, а решта - ГАМК-ергічними. Пірамідні нейрони розташовуються в пірамідному шарі. Їх розміри й організація в CA3 змінюються послідовно залежно від положення вздовж осі CA3 [14]. Клітини проксимальної частини, розташовані поблизу від зубчастої звивини, мають найменші, а нейрони дистального відділу поля CA3 (близько CA2) - найбільші розгалуження дендритів. Крім пірамідних нейронів у пірамідному шарі гіпокампу присутня гетерогенна популяція корзинчатих клітин різних розмірів і форм. Вони мають апікальні та базальні розгалуження дендритів, аксони корзинчатих нейронів простягаються в поперечному напрямку від тіла клітин і формують сплетення у вигляді кошиків, які утворюють синапси з тілами пірамідних нейронів гіпокампу. Корзинчаті нейрони отримують збуджуючі імпульси від пірамідних нейронів, а самі мають здатність їх пригнічувати. Пірамідні клітини генерують рекурентне збудження, яке є важливим механізмом формування пам'яті [3].

У нейропроліферативних ділянках, однією з яких є гіпокамп, відбувається поділ та диференціювання нейрональних стовбурових клітин. Нейрональні стовбурові клітини і їх нащадки знаходяться в тісній взаємодії з багатьма елементами мікрооточення, формуючи разом з ними своєрідну нейрогенну нішу [26]. До її складу входять НСК і їх нащадки, клітини епендими, астроцити, олігодендроцити, ендотелії капілярів мозку та компоненти міжклітинного матриксу [16]. Клітини "ніші" здатні експресувати цілу низку факторів, необхідних для збереження популяції НСК і регуляції нейро-і гліюгенеза. Серед факторів, що впливають на нейрогенез слід заз-

начити групу транскрипційних факторів (Shh, Sox1, Sox2, Tbr1, Wnt, BMP, Notch1, Pax6 і ін). Вони діють на різні стадії нейро-і гліюгенезу, причому часто прямо протилежно. Наприклад: транскрипційні фактори Notch1 і BMP пригнічують нейрональне диференціювання, направляючи розвиток клітин попередників у гліальному напрямку, а фактор Trb2 навпаки стимулює нейрогенез. Фактор Shh (sonic hedgehog) і транскрипційні фактори з родини Sox регулюють процес проліферації клітин-попередників. Ці фактори можуть впливати і на інші етапи нейро-і гліюгенеза, що відбувається в проліферативних зонах (міграцію нейробластів, утворення певних типів клітин, формування відростків у нейронів, розвиток синаптичних зв'язків). Різноманітні ростові фактори (епідермальний фактор росту - EGF, трансформуючий фактор росту - TGF α , основний фактор росту фібробластів bFGF, інсуліноподібний ростовий фактор IGF1, фактор росту ендотелію VEGF, інтерферон гамма IFN- γ й ін.) також впливають на проліферацію та диференціювання клітин-попередників. Особливе місце серед сигнальних молекул займають нейромедіатори та нейромодулятори. У даний час встановлено, що нейрони незабаром після утворення з клітин-попередників і задовго до початку міграції та формування міжнейрональних зв'язків, починають секретувати молекули нейромедіаторів, які впливають на розвиток клітин протягом ембріогенезу, а також у ході постембріонального нейрогенезу. Останнім часом особлива увага приділяється ролі газоподібних посередників (NO, H $_2$ S, CO) у регуляції процесів нейрогенезу в пре- і постнатальному періодах розвитку ЦНС. Вони істотно впливають на процес міграції нейробластів, зростання аксональних і дендритних розгалужень, проліферацію й апоптоз НСК і їх нащадків у нейрогенних нішах і за їх межами [22].

Дослідники з Університету Квінслендського інституту мозку (Австралія) підтвердили, що мозок дорослого ссавця може генерувати нейрони не лише в субвентрикулярній і субгранулярній, але й у мигдалеподібному тілі. Його називають "центр страху", центр прийняття рішень і виникнення емоційних реакцій, формування довготривалої пам'яті, а також старт-рефлексів у разі небезпечних ситуацій [21].

D. J. Jhaveri et al. у 2017 році провели аналіз нейросфери (neurosphere assay) дорослих мишей із метою вивчення процесів нейрогенезу [12]. Це стандартна техніка, яку широко застосовують для вивчення вказаного процесу та моделювання нейронного розвитку. Вона передбачає культивування *in vitro* стовбурових клітин або клітин-попередників *in vitro*, які розвиваються і набувають специфічності нейронів. Використовуючи оцінку нейросфери, дослідники віднайшли невелику кількість клітин-прекурсорів у базолатеральному мигдалеподібному тілі мозку миші. Потім вони підтвердили, що ці клітини стають на шлях розвитку, перетворюючись на "зрілі та функціональні інтернейрони, що персистують у базолатеральній частці мигдалини щонайменше 8 тижнів

після народження". Клітини-прекурсори більш диференційовані, аніж стовбурові. На відміну від плюрипотентних стовбурових клітин, прекурсори вже частково трансформувались і набули властивостей специфічних типів клітин.

Розміщуючи піддослідних мишей у певних умовах з подальшою дисекцією їхнього мозку, науковці досліджували, чи має контекстуальне навчання страхом вплив на ці нейрони. Автори дійшли висновку, що стан страху не підвищує кількість нейросфер у базолатеральній мигдалині. Вчені знайшли стовбурові клітини в мигдалеподібному тілі дорослих мишей. А це означає, що нейрогенез відбувається як у вказаній зоні, так і в гіпокампі.

З часом мозок дорослої людини стає схильним до вікових захворювань, таких як деменція, втрата когнітивної функції. Вчені сподіваються, що в майбутньому стане можливою заміна клітин мозку і відновлення пам'яті.

У своїй роботі А. К. Shetty та його команда (2005) намагаються отримати таку можливість з новою технікою підготовки донорських нервових стовбурових клітин і пересадкою їх в мозок літніх людей [28]. Вчені виявили, що нервові стовбурові клітини добре "приживаються"

не тільки у гіпокампі моделей молодих тварин (як і очікувалося), а також і у моделях старіших тварин, які відповідали людському віку близько 70 років. Ці імплантовані клітини не тільки виживають, але також діляться декілька разів для створення нових клітин [26].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виявлено відсутність чітких даних про будову різних ділянок гіпокампа при дії пригнічуючих нейрогенез факторів з наступною стимуляцією в цих же ділянках.

2. Імуногістохімічні методи дослідження недостатньо стандартизовані, що впливає на результати та їх трактування, що вказує на необхідність подальшого покращення методики виявлення відомих нейроспецифічних білків, що є маркерами проліферації або ж апоптозу.

У подальшому результати досліджень постнатального нейрогенезу можуть бути використані для визначення пріоритетних напрямків у профілактиці та діагностиці нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи.

Список посилань - References

- [1] Altman, J. (1962). Are New Neurons Formed in the Brains of Adult Mammals. *Science*, 135(3509), 1127-8. doi: 10.1126/science.135.3509.1127
- [2] Bartha, R., Smith, M., Rupsingh, R., Rylett, J., Wells, J. L., & Borrie M. J. (2008). High field H MRS of the hippocampus after donepezil treatment in Alzheimer disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(3), 786-93. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.011
- [3] Bon, E. I., & Zimatkin, S. M. (2018). Строение и развитие гиппокампа крысы [The structure and development of the rat hippocampus]. *Журнал ГрГМУ - Journal of Grodno State Medical University*, 16(2), 132-8. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-2-132-138>
- [4] Cameron, H. A., & McKay, R. D. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 435(4), 406-17. doi: 10.1002/cne.1040
- [5] Deng, B., Glanzman, D., & Tidball, J. G. (2009). Nitric oxide generated by muscle corrects defects in hippocampal neurogenesis and neural differentiation caused by muscular dystrophy. *J Physiol.*, 587(8), 1769-78. doi: 10.1113/jphysiol.2008.166256
- [6] Eckenhoff, M. F., & Rakic, P. (1988). Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *J Neurosci*, 8(8), 2729-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.08-08-02729.1988
- [7] Eriksson, P. S., Perfilieva, E., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.*, 4(11), 1313-7. <https://doi.org/10.1038/3305>
- [8] Gage, F. H., Coates, P. W., Palmer, T. D., Kuhn, H. G., Fisher, L. J., Suhonen, J. O., ... & Ray, J. (1995). Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(25), 11879-83. doi: 10.1073/pnas.92.25.11879
- [9] Goldman, S. A., & Windrem, M. S. (2006). Cell replacement therapy in neurological disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 361(1473), 1463-1475. doi: 10.1098/rstb.2006.1886
- [10] Gould, E., Cameron, H. A., Daniels, D. C., Woolley, C. S., & McEwen, B. S. (1992). Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci.*, 12(9), 3642-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-09-03642.1992
- [11] Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flugge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(6), 3168-71. doi: 10.1073/pnas.95.6.3168
- [12] Jhaveri, D. J., Tedoldi, A., Hunt, S., Sullivan, R., Watts, N. R., Power, J. M., ... & Sah, P. (2018). Evidence for newly generated interneurons in the basolateral amygdala of adult mice. *Mol Psychiatry*, 23(3), 521-532. doi: 10.1038/mp.2017.134
- [13] Kaplan, M. S., & Hinds, J. W. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. See all authors and affiliations. *Science*, 197(4308), 1092-4. doi: 10.1126/science.887941
- [14] Lorente de No, R. (1934). Studies on the Structure of the Cerebral Cortex II. Continuation of the Study of the Ammonic System. *Journal fur Psychologie und Neurologie*, 46, 113-177.
- [15] Ma, D. K., Marchetto, M. C., Guo, J. U., Ming, G. L., Gage, F. H., & Song, H. (2010). Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci.*, 13(11), 1338-44. doi: 10.1038/nn.2672
- [16] Masiulis, I., Yun, S., & Eisch, A. J. (2011). The interesting interplay between interneurons and adult hippocampal neurogenesis. *Mol Neurobiol.*, 44(3), 287-302. doi: 10.1007/s12035-011-8207-z
- [17] Miller, M. W., & Nowakowski, R. S. (1988). Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res. Science*, 457(1), 44-52.
- [18] Monteiro, B., & Moreira, F., Massensini, A. R., & Moraes, M. F. D., & Pereira, G. (2014). Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. *Hippocampus*, 24(2), 239-48. doi: 10.1002/hipo.22218
- [19] Nottebohm, F. (1977). From bird song to neurogenesis. *Science*, 260(2), 74-79. doi: 10.1038/scientificamerican0289-74
- [20] Obukhov, D. K., & Pushchina, E. V. (2013). Нейрогенез и пролиферативные зоны в ЦНС взрослых позвоночных

- животних [Neurogenesis and proliferative zones in the CNS of adult vertebrates]. *Успехи современного естествознания - Successes of modern natural science*, 5, 18-22.
- [21] Obukhov, D. K., Pushchina, E. V., & Varaksin, A. A. (2015). Регенерация в центральной нервной системе: от теории к эксперименту [Regeneration in the central nervous system: from theory to experiment]. *Международный журнал экспериментального образования - International Journal of Experiential Education*, 12-1, 54-57.
- [22] 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
- [23] Perera, T. D., Dwork, A. J., Keegan, K. A., Thirumangalakudi, L., Lipira, C. M., Joyce, N., ... & Coplan, J. D. (2011). Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One*, 6(4), e17600. doi: 10.1371/journal.pone.0017600
- [24] Peretto, P., & Paredes, R. G. (2014). *Social Cues, Adult Neurogenesis, and Reproductive Behavior*. In: Mucignat-Caretta, C. (Ed.). *Neurobiology of Chemical Communication*. (Ch. 13). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis;
- [25] Reynolds, B. A., & Weiss, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255(5052), 1707-10.
- [26] Seki, T., & Sawamoto, K. (2011). *Neurogenesis in the adult brain*. Berlin-N-Y.: Springer.
- [27] Shetty, A. K., Hattiangady, B., & Shetty, G. A. (2005). Stem/progenitor cell proliferation factors FGF-2, IGF-1, and VEGF exhibit early decline during the course of aging in the hippocampus: role of astrocytes. *Glia*, 51(3), 173-86. doi: 10.1002/glia.20187
- [28] Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2009). Adult neurogenesis and the olfactory system. *Prog Neurobiol.*, 89(2), 162-75. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.003

POSTNATAL NEUROGENESIS IN THE NEUROPROLIFERATIVE AREAS OF THE BRAIN

Khodak T. V., Tykholaz V. O., Shevchenko V. M.

Annotation. *The purpose of the work is to systematize and analyze existing problematic aspects in the study of postnatal neurogenesis in neuroproliferative areas of the brain. The relevance of this problem is due to the growing share of neurodegenerative diseases and the search for the possibility of their treatment. From the databases PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus, 28 sources on this problem were selected for consideration, regardless of age, with a predominance of publications from the last 10 years. The state of research related to the study of postnatal neurogenesis in the neuroproliferative areas of the brain (hippocampus) is highlighted as a result of the scientific and theoretical analysis of literature sources. Further branches of research are outlined. The lack of clear data on the structure of different areas of the hippocampus under the action of neurogenesis-inhibiting factors with subsequent stimulation in these same areas was revealed. The need for standardization of immunohistochemical methods of research and improvement of the method of detection of known neurospecific proteins, which are markers of proliferation or apoptosis, has been identified, which will enable both the comparison of the results obtained by different researchers and their interpretation.*

Keywords: *postnatal neurogenesis, hippocampus.*
