

Оглядіві статті

УДК 616.831–089.843–031:611.813.3.018.032

Обонятельная луковица как источник накопления и дифференцировки нейральных стволовых клеток в постнатальном мозге человека (обзор литературы)

Семенова В.М., Медведев В.В.

Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

В представленном обзоре литературы обобщены результаты исследований последнего десятилетия, касающиеся процессов нейрогенеза в центральной нервной системе взрослых индивидуумов. Основное внимание уделено нейрофизиологии и морфологии обонятельной луковицы как источнику накопления нейральных стволовых клеток (НСК), которые мигрируют в это образование из субвентрикулярной зоны боковых желудочков и дифференцируются там в зрелые нейроны и глиоциты. Проанализированы доказательства активации процессов нейрогенеза в постнатальном мозге экспериментальных животных при ряде патологических состояниях (ишемия, эпилепсия). Рассмотрены перспективы использования НСК в лечении нейродегенеративных и посттравматических заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: *обонятельная луковица, нейральные стволовые клетки, нейротрансплантация.*

Значительный прогресс в развитии нейротрансплантологии как альтернативного метода заместительной клеточной терапии при различной патологии центральной нервной системы (ЦНС) в большой мере связан с последними достижениями в изучении биологии нервных стволовых клеток (НСК).

Многочисленными исследованиями последнего десятилетия установлено, что НСК, являясь эндогенными предшественниками нейрональных и глиальных клеточных типов ЦНС, играют определяющую роль в цитогенезе и гистогенезе головного мозга взрослых индивидуумов, т.к. дают начало дифференцированному потомству клеток как *in vivo*, так и *in vitro*.

Воздействие различных внеклеточных факторов микроокружения путем каскадных систем передачи сигналов обуславливает поддержание НСК, их дифференцировку в нейроны и специфические виды глии, пополняющие соответствующие клеточные пулы в эмбриональном и взрослом мозге млекопитающих. Однако регуляторные молекулярные механизмы самообновления и дифференцировки эндогенных НСК, а также внеклеточные факторы их активации и ингибиции пока до конца неясны и в настоящее время являются предметом интенсивного изучения.

Известно, что клетки, напоминающие по свойствам НСК, могут встречаться в различных

областях взрослых млекопитающих, однако только в определенных зонах они могут трансформироваться в нейроны и глию постнатального мозга. Такими регионами являются: субвентрикулярная зона (СВЗ) преимущественно передних отделов боковых желудочков, субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа, а также обонятельная луковица (ОЛ), в которых нейрогенез продолжается и в постнатальном периоде [4, 5, 8, 16, 22, 27, 28, 31].

Интересно отметить, что НСК выявлены также и в спинном мозге взрослых индивидуумов [11]. Однако *in situ* эти клетки пролиферируют и дифференцируются исключительно в астроциты, но не в нейроны, даже после повреждения спинного мозга [13]. В отличие от этого *in vitro* и при их трансплантации в области нейрогенеза, в частности, в зубчатую извилину гиппокампа, НСК спинного мозга способны дифференцироваться в нейроны [25]. В то же время прогениторные нейральные клетки спинного мозга, трансплантированные в СВЗ переднего мозга, радиарно мигрируют к фронтальной и окципитальной коре и в ОЛ, но не в гиппокамп. При этом независимо от их конечного пункта миграции эти клетки не дифференцируются в глию. Это доказывает то, что миграционные свойства и дифференцировочный потенциал нейрональных прогениторов спинного мозга отличаются от аналогичных клеток в СВЗ головного мозга [34].

Еще более поразительными явились экспериментальные доказательства того, что пролиферацию НСК в головном мозге взрослых млекопитающих стимулируют различные патологические состояния: ишемия [14, 33], пилокарпининдуцированный эпилептический статус у взрослых крыс [21] и др. По данным Arvidsson et al. (2002), инсульт у крыс, вызванный временной окклюзией средней мозговой артерии, приводит к усилению пролиферации клеток-предшественников нейронов, которые мигрировали в зону ишемического повреждения мозга и проявляли признаки зрелых нейронов стриатума [3]. Однако в поврежденной коре мозга новые клетки, меченные 5-бром-2-дезоксисуридином, не обнаруживались. Динамическое наблюдение за судьбой вновь прибывших нейронов показало, что 80% из них погибали в течение 6 нед после инсульта, и лишь 0,2% погибших нейронов стриатума возмещалось посредством нейрогенеза [3].

В настоящем обзоре сосредоточено внимание в основном на биологии НСК ОЛ человека, в которой нейрогенез продолжается на протяжении всей постнатальной жизни. По мнению Rochefort C. et al. (2002), обонятельная система мозга представляет весьма привлекательную модель для исследования продукции и переживания нейрональных клеток, а также для изучения процессов взаимодействия между генетическими и эпигенетическими факторами [23]. В связи с этим ОЛ рассматривается как идеальный источник получения НСК [20]. По нашему мнению, это обусловлено ограниченным размером ОЛ, экспансивной, анатомически автономной топографией и в связи с этим возможностью ее тотального удаления при нейрохирургических операциях по ходу доступа к базальным опухолям мозга, что не вызывает появления существенных неврологических дефицитов.

Такие преимущества ОЛ перед другими регионами продукции НСК во взрослом мозге послужили толчком к разносторонним исследованиям гистофизиологии обонятельного тракта в норме и патологии с анализом поведения НСК этой области *in vivo* и *in vitro*.

Первое исследование в этом направлении предпринял Altman J. (1969), который с помощью тимидиновой гистоавторадиографии выявил НСК в переднем мозге и их миграцию в ОЛ с последующим формированием в ней нейронов [2]. В дальнейшем это было подтверждено в работах с использованием новых методов меченых клеток нервной системы (ретровирусы, бромдезоксисуридин — маркер S-фазы клеточного цикла).

Так, Luskin M.B. (1993) после инъекции ретровирусной метки в различные участки СВЗ

мозга обнаружил (гистохимически и иммуногистохимически) экспрессию галактидазы в потомках инфицированных клеток, доказав тем самым, что отдельные регионы передней части СВЗ генерируют огромное количество нейронов, которые целенаправленно мигрируют в ОЛ и дифференцируются там в локальные гранулярные и перигранулярные клетки — два важных типа интернейронов [16].

Впоследствии Suzuki S.O. и Goldman J.E. (2003) после ретровирусного мечения СВЗ мозга крыс с применением видеомикроскопии срезов на различных уровнях установили два направления миграции прогениторных меченых клеток: 1) радиально — в направлении белого вещества и коры с дифференцировкой в астроциты и олигодендроциты; 2) рострально-каудально в ОЛ с трансформацией в интернейроны [26]. Таким образом, видеонаблюдение миграции меченых вирусом прогениторных нейроцитов СВЗ мозга позволило установить разнонаправленную миграцию предшественников глии и предшественников нейронов.

Миграция прогениторных нейроцитов из СВЗ в ОЛ осуществляется по хорошо известному ростральному миграционному потоку (РМП), завершением которого является ОЛ. Методом мечения бромдезоксисуридином установлено, что ядро ОЛ аккумулирует вновь реплицированные нейроны, что подтверждается также их положительной реакцией на нестин (маркер нейроэпителиальных стволовых клеток) и Тис4 (маркер постмитотических клеток). Важно отметить также, что такие клетки обнаруживаются в ОЛ как у молодых, так и у пожилых людей, а в условиях культивирования они способны генерировать многочисленные нейросферы и дифференцироваться в нейроны, астроциты и олигодендроциты. При этом многие нейроны экспрессировали холинацетилтрансферазу и декарбоксилазу глютаминовой кислоты. Основным фактором роста фибробластов потенцировал самообновление прогениторных нейроцитов, β -фактор роста нервов стимулировал их дифференцировку. На этом основании ядро ОЛ взрослых млекопитающих в настоящее время рассматривается как резервуар прогениторных и плюрипотентных НСК [15].

Установлена активационно-зависимая взаимосвязь между процессами нейрогенеза в ОЛ и СВЗ постнатального мозга. Так, односторонняя сенсорная деафферентация ОЛ путем аксонотомии рецепторных нейронов назального нейроэпителиала увеличивает апоптозную гибель мигрирующих нейроцитов в СВЗ и по ходу рострально-миграционного потока, что убедительно показано методом мечения пролиферирующих клеток бромдезоксисуридином

[17]. Эти данные свидетельствуют о том, что ОЛ может строго модулировать баланс между нейрогенезом и апоптозом в СВЗ и РМП и представляет адекватную модель для дальнейшего изучения молекулярных механизмов такой пластичности.

Gritti A. et al. (2001) обнаружили НСК не только в СВЗ, но и в ростральном расширении ее, включая дистальную часть ОЛ [9]. Авторы подчеркивают, что НСК, изолированные из проксимальных отделов рострального расширения СВЗ, генерировали значительно больше олигодендроцитов, чем из других областей. В то же время обнаружена меньшая скорость пролиферации НСК из дистальных отделов рострального расширения СВЗ по сравнению с таковыми из других областей РМП [9].

Интересно отметить, что в эксперименте транзиторная ишемия переднего мозга усиливает пролиферацию НСК в СВЗ и их миграцию по ростральному миграционному потоку к ОЛ с активацией глиальных предшественников [12].

Tonchev A.V. et al. (2003) при гистоавтордиографическом и иммуногистохимическом изучении пролиферации клеток в мозге макака после общей двадцатиминутной ишемии особое внимание уделили исследованию постмитотического ответа в ОЛ, которая анатомически дистантна от гиппокампа и височной неокортекса. Обнаружено, что при усилении пролиферации клеток в области гиппокампа и височной коры после ишемии в ОЛ выявлены кластеры пролиферирующих клеток, при этом общее их количество и распределение не изменялось в условиях этого эксперимента [29].

Эти данные показывают, что НСК, встречающиеся на различных уровнях пути СВЗ – ОЛ, наделены различными функциональными характеристиками. В связи с этим в настоящее время интенсивно изучается в сравнительном аспекте индуцирующая миграцию активность различных биологических индукторов, ингибиторов, репеллентов (отталкивателей), аттракторов и др., влияющих на процессы миграции НСК из СВЗ в ОЛ. При этом считается, что глиальные клетки играют критическую роль в инициации и модулировании движения НСК в ОЛ. В целом же управление миграцией нейрональных предшественников представляет интегративный процесс, результирующий сочетанное воздействие различных экстрацеллюлярных факторов микроокружения [18].

Наряду с разработкой физиологии ОЛ в настоящее время пристальное внимание стали привлекать также особенности архитектоники и клеточного состава этого образования и обонятельного тракта в целом у взрослого человека.

Как известно, обонятельный тракт берет свое начало от первичных сенсорных клеток назального нейроэпителия, которые представляют собой биполярные нейроны с единичным дендритом, заканчивающимся булавовидным утолщением с наличием 20–30 ресничек (фимбрий). Эти клетки являются первичным пунктом сенсорного аппарата восприятия специфически одорантных сигналов.

Как показали многолетние исследования, рецепторные нейроны обонятельного назального эпителия постоянно образуются на протяжении всей жизни человека из специфического предшественника – НСК обонятельного эпителия [24]. Считается, что из этих клеток образуются и промежуточные прогениторы (амплификационные клетки), которые экспрессируют специфический фактор транскрипции MASH1 и дают начало непосредственным монопотентным предшественникам обонятельных рецепторных клеток [6]. При культуральном выращивании последних независимо от пола и возраста донорского организма отмечается формирование нейросфер, что является классической особенностью полноценных НСК [19, 24].

Проекция сенсорных нейронов из обонятельного эпителия к ОЛ представляет высокоорганизованный топографический комплекс и осуществляется их аксонами, снабженными молекулами клеточной адгезии для формирования зонально-специфических сигналов на дендритах митрально-пучковых клеток в ОЛ [30]. Интересно отметить, что на всем пути следования аксоны сенсорных обонятельных клеток находятся в тесном контакте с тонкими цитоплазматическими отростками глиоцитов, тела которых расположены в поверхностном слое ОЛ. Эта разновидность так называемых обволакивающих аксоны глиоцитов выполняет роль своеобразных защитных футляров. Показано, что обволакивающие глиоциты могут способствовать эффективному восстановлению целостности проводящих волокон обонятельного тракта при их повреждении.

В структуре же самой ОЛ гистологически выявляется 5 слоев: поверхностный слой эфферентных волокон от нейрорецепторных клеток назального эпителия, гломерулярный слой, наружный плексиморфный слой, слой митральных клеток, слой гранулярных и перигранулярных клеток. Каждый из этих клеточных слоев состоит из нейронов специфической формы, величины и типа ветвления отростков с характерными связями между ними.

Главным типом нервных клеток в ОЛ являются митральные клетки, имеющие вид митры. Аксоны этих клеток разветвляются в гломерулярном слое, в котором образуются

полисинаптические соединения как между аксонами обонятельных чувствительных нейронов нейроэпителля и нейронами ОЛ, так и между нейронами самой ОЛ. Субпопуляция экстерналильных пучковых и перигранулярных клеток экспрессирует допамин, который может ингибировать сенсорную активность нейронов ОЛ [7]. К интернейронам относятся мелкие гранулярные и перигранулярные нейроны, имеющие короткие отростки, играющие роль ассоциативных аппаратов, связывающих между собой различные элементы ОЛ. ОЛ содержит в себе и центрифугальные волокна, которые заканчиваются в разных слоях луковицы.

Митральные клетки ОЛ, являясь вторыми нейронами обонятельного пути, «анализируют» (распознают) характер обонятельных сигналов, поступающих от первичных сенсорных клеток нейроэпителля назальной полости. Аксоны обонятельных сенсорных нейронов, направляющиеся в ОЛ, принимают участие в формировании гломерулярного слоя вместе с дендритами митральных клеток. Так, на первичных дендритах одной митральной клетки оканчиваются аксоны приблизительно 1000 рецепторных нейронов назального нейроэпителля. Дендриты митральных клеток образуют также реципрокные дендро-дендритные синапсы на перигломерулярных клетках. При этом аксоны перигломерулярных клеток одного клубочка оканчиваются на дендритах митральных клеток соседнего клубочка. Такая сложная пространственная организация межнейрональных связей позволяет модулировать локальный дендритный ответ возбуждающего или тормозного характера в зависимости от сигналов микроокружения. Соответственно этому осуществляется также сетевой контроль прохождения импульсов в митральных и гломерулярных клетках в ответ на первичные одорантные раздражения [32].

Аксоны клеток ОЛ образуют обонятельный тракт (*tractus olfactorius*), а в центральной его части располагаются клетки, в которых прерывается часть обонятельных волокон [1].

Hoogland P.V. и Husman E. (1999) при изучении анатомического распределения допаминергических структур в нормальных ОЛ человека с использованием моноклональных антител против тирозингидроксилазы выделили в них 3 группы меченых клеток, содержащих различные тирозингидролазы: 1) группу крупных и среднего размера клеток внутри и вокруг гломерул; 2) более мелкие клетки в экстерналильном плексиформном слое; 3) клетки, которые разбросаны в *striatum album* [10]. Некоторое количество меченых клеток встречалось также и в поверхностном слое ОЛ. Таким образом, содержащие тирозингидролазы

клетки присутствовали как в гломерулярном, так и в наружном плексиформном слое ОЛ, а в части случаев плотное мечение наблюдалось и в гранулярных клетках, что подтверждает наличие количественных локальных различий тирозин-гидролазной активности в клеточных популяциях ОЛ [10].

Важно подчеркнуть, что стволовые и амплификационные клетки, которые мигрируют в ОЛ из СВЗ по РМП, располагаются в последнем гранулярном слое, в котором происходит их дифференцировка в митральные, гранулярные и перигранулярные нейроны. Кроме нейронов, из НСК в ОЛ образуются также все типы глиальных клеток.

Pagano S.F. et al. (2000) разработали многоэтапную методику получения НСК из ОЛ взрослых больных [20]. В оптимизированных условиях культивирования НСК, изолированные из ОЛ, пролиферировали тем же путем, что и человеческие эмбриональные стволовые клетки после эпигенетической стимуляции, и сохраняли все типические характеристики НСК.

По наблюдениям авторов принципиально важным условием успешного культивирования и получения в достаточном количестве НСК из ткани ОЛ является присутствие в ростовой среде культур митогенных факторов роста (TGF (*transforming growth factor*), bFGF (*fibroblast-growth factor*)), которые обеспечивают эффективную пролиферацию НСК и наращивание их количества. Впоследствии для получения популяций специфически дифференцированных клеток (нейроны, клетки глии) необходимо внесение в питательную среду дифференцировочных факторов — индукторов направленной дифференцировки (ретиноевая кислота — для получения нейроцитов, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) — для индукции дифференцировки НСК в астроциты, тиреоидный гормон-Т3 — для увеличения доли астроцитов и олигодендроцитов и снижения доли нейроцитов).

В результате многолетних опытов Pagano S.F. et al. (2000) была показана возможность значительного наращивания количества НСК из ОЛ путем добавления в культуральную среду лейкоингибирующего фактора LIF (*leukemia inhibitor factor*), представляющего собой гликопротеин из семейства интерлейкина-6, что позволяет обеспечивать эффективную дифференцировку НСК в нейроны — элективный биологический источник для их аутооттрансплантации при различных нейродегенеративных нарушениях в мозге. По мнению авторов, обнаружение большого количества иммунореактивных тирозингидролазных структур в ОЛ людей старшего возраста указывает на то, что это образование

представляет гипотетический источник для аутотрансплантационной терапии при болезни Паркинсона [20].

В подтверждение использования НСК из ОЛ для аутологичной трансплантации у пациентов с болезнью Паркинсона применялась экспериментальная модель этого заболевания: повреждение nigrostriatal zona индуцировали инокулированием 6-гидрокси-допамина в поле СД1 мозга мышей и затем исследовали способность НСК обеспечивать функциональное выздоровление после интратриатарной трансплантации. Эти данные показали, что инокуляция НСК из ОЛ в зону повреждения мозга индуцирует функциональное выздоровление таких животных в сравнении с контрольными.

Детальные биохимические и иммунологические исследования, проведенные параллельно, подтвердили эффективность этого пути, что является фундаментальным обоснованием для использования в будущем НСК из ОЛ для трансплантационной терапии нейродегенеративных, посттравматических и генетически обусловленных заболеваний ЦНС.

Таким образом, по современным представлениям ОЛ зрелой нервной системы является микросистемой с нейрорегенераторными свойствами благодаря присутствию в ней НСК, мигрирующих сюда из СВЗ и дифференцирующихся в нейроны и глиоциты. Приведенные данные литературы показывают также, насколько велик интерес исследователей к гистобиологии ОЛ как источнику НСК, поскольку возможность изоляции, наработки и получения НСК из человеческой ОЛ в условиях их культивирования открывает в будущем широкие перспективы для их использования в клинической практике.

Список литературы

- Гринштейн А.М. Пути и центры нервной системы. — М.: Медгиз, 1946. — 328 с.
- Altman J. 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.* — 1969. — V.137. — P.433–458.
- Arvidsson A., Collin T., Kirik D., Kokaia Z., Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke // *Nature Med.* — 2002. — V.8, №9. — P.963–970.
- Bjorklund A., Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders // *Nature Neurosci.* — 2000. — V.3, №6. — P.537–544.
- Bjorklund A., Lindvall O. Self-repair in the brain // *Nature.* — 2000. — V.405, №6789. — P.892–893.
- Calof A.L., Bonnin A., Crocker C., Kawauchi S., Murray R.C., Shou J., Wu H.H. Progenitor cells of the olfactory receptor neuron lineage // *Microsc. Res. Tech.* — 2002. — V.58, №3. — P.176–188.
- Davila N.G., Blakemore L.J., Trombley P.Q. Dopamine modulates synaptic transmission between rat olfactory bulb neurons in culture // *J. Neurophysiol.* — 2003. — V.90, №1. — P.395–404.
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.-M., Nordborg C., Peterson D. A., Gage F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nature Med.* — 1998. — V.4. — P.1313–1317.
- Gritti A., Bonfanti L., Doetsch F., Caille I., Alvarez-Buylla A., Lim D.A., Galli R., Verdugo J.M., Herrera D.G., Vescovi A.L. Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents // *J. Neurosci.* — 2002. — V.22, №2. — P.437–445.
- Hoogland P.V., Husman E. Tyrosine hydroxylase immunoreactive structures in the aged human olfactory bulb and olfactory peduncle // *J. Chem. Neuroanat.* — 1999. — V.17, №3. — P.153–161.
- Horner P.J., Power A.E., Kempermann G., Kuhn H.G., Palmer T.D., Winkler J., Thal L.J., Gage F.H. Proliferation and differentiation of progenitor cells throughout the intact adult rat spinal cord // *J. Neurosci.* — 2000. — V.20, №6. — P.2218–2228.
- Iwai M., Sato K., Kamada H., Omori N., Nagano I., Shoji M., Abe K. Temporal profile of stem cell division, migration, and differentiation from subventricular zone to olfactory bulb after transient forebrain ischemia in gerbils // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — V.23, №3. — P.331–341.
- Johansson C. B., Momma S., Clarke D. L. et al. Identification of neural stem cell in the adult mammalian central nervous system // *Cell.* — 1999. — V.96, №1. — P.25–34.
- Liu J., Solway K., Messing R.O., Sharp F.R. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils // *J. Neurosci.* — 1998. — V.18, №19. — P.7768–7778.
- Liu Z., Martin L.J. Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human // *J. Comp. Neurol.* — 2003. — V.459, №4. — P.368–391.
- Luskin M.B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone // *Neuron.* — 1993. — V.11. — P.173–189.
- Mandairon N., Jourdan F., Didier A. Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice // *Neuroscience.* — 2003. — V.119, №2. — P.507–516.
- Mason H.A., Ito S., Corfas G. Extracellular signals that regulate the tangential migration of olfactory bulb neuronal precursors: inducers, inhibitors, and repellents // *J. Neurosci.* — 2001. — V.21, №19. — P.7654–7663.
- Othman M.M., Klueber K.M., Roisen F.J. Identification and culture of olfactory neural progenitors from GFP mice // *Biotech. Histochem.* — 2003. — V.78, №2. — P.57–70.
- Pagano S., Impagnatiello F., Girelli M., Cova L., Grioni E., Onofri M., Cavallaro M., Etteri S., Vitello F., Giombini S., Solero C.L., Parati E.A. Isolation and characterization of neural stem cells from the

- adult human olfactory bulb // *Stem Cells*. — 2000. — V.18, №4. — P.295–300.
21. Parent J.M., Valentin V.V., Lowenstein D.H. Prolonged seizures increase proliferating neuroblasts in the adult rat subventricular zone-olfactory bulb pathway // *J. Neurosci.* — 2002. — V.22, №8. — P.3174–3188.
 22. Pincus D.W., Keyoung H.M., Harrison-Restelli C., Goodman R.R., Fraser R.A., Edgar M., Sakakibara S., Okano H., Nedergaard M., Goldman S.A. Fibroblast growth factor-2/brain-derived neurotrophic factor-associated maturation of new neurons generated from adult human subependymal cells // *Ann. Neurol.* — 1998. — V.43, №5. — P.576–585.
 23. Rochefort C., Gheusi G., Vincent J.D., Lledo P.M. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory // *J. Neurosci.* — 2002. — V.22, №7. — P.2679–2689.
 24. Roisen F.J., Klueber K.M., Lu C.L., Hatcher L.M., Dozier A., Shields C.B., Maguire S. Adult human olfactory stem cells // *Brain Res.* — 2001. — V.890, №1. — P.11–22.
 25. Shihabuddin L.S., Horner P.J., Ray J., Gage F.H. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus // *J. Neurosci.* — 2000. — V.20, №23. — P.8727–8735.
 26. Suzuki S.O., Goldman J.E. Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways: a dynamic study of glial and neuronal progenitor migration // *J. Neurosci.* — 2003. — V.23, №10. — P.4240–4250.
 27. Taupin P., Gage F.H. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals // *J. Neurosci. Res.* — 2002. — V.69, №6. — P.745–749.
 28. Temple S., Alvarez-Buylla A. Stem cells in the adult mammalian central nervous system // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1999. — V.9, №1. — P.135–141.
 29. Tonchev A.B., Yamashita T., Zhao L., Okano H. Differential proliferative response in the postischemic hippocampus, temporal cortex, and olfactory bulb of young adult macaque monkeys // *Glia.* — 2003. — V.4, №3. — P.209–224.
 30. Treloar H.B., Gabeau D., Yoshihara Y., Mori K., Greer C.A. Inverse expression of olfactory cell adhesion molecule in a subset of olfactory axons and a subset of mitral/tufted cells in the developing rat main olfactory bulb // *J. Comp. Neurol.* — 2003. — V.458, №4. — P.389–403.
 31. Vescovi A.L., Shyder E.Y. Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embryonic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation // *Brain Pathol.* — 1999. — V.9. — P.569–598.
 32. Xiong W., Chen W.R. Dynamic gating of spike propagation in the mitral cell lateral dendrites // *Neuron.* — 2002. — V.34, №1. — P.115–126.
 33. Yagita Y., Kitagawa K., Sasaki T., Miyata T., Okano H., Hori M., Matsumoto M. Differential expression of Musashi1 and nestin in the adult rat hippocampus after ischemia // *J. Neurosci. Res.* — 2002. — V.69, №6. — P.750–756.
 34. Yang H., Mujtaba T., Venkatraman G., Wu Y.Y., Rao M.S., Luskin M.B. Region-specific differentiation of neural tube-derived neuronal restricted progenitor cells after heterotopic transplantation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — V.97, №24. — P.13366–13371.

**Нюхова цибулина як джерело
накопичення та диференціації
нейрональних стовбурових клітин
мозку людини у постнатальному періоді
Семенова В.М., Медведєв В.В.**

Узагальнено результати досліджень останнього десятиріччя, присвячених висвітленню процесів нейрогенезу в центральній нервовій системі (ЦНС) дорослих. Основну увагу приділено питанням нейрофізіології та морфології нюхової цибулини як джерела накопичення нейрональних стовбурових клітин (НСК), що мігрують у це анатомічне утворення з субвентрикулярної зони бічних шлуночків і диференціюються в ньому до зрілих нейронів та гліоцитів. Проаналізовано докази активації процесів нейрогенезу у мозку експериментальних тварин у постнатальному періоді за деяких патологічних станів (ішемія, епілепсія). Розглянуто перспективи використання НСК у лікуванні нейродегенеративних та посттравматичних захворювань ЦНС.

**Olfactory bulb — as the source of
accumulation and differentiation of neural
stem cells in postnatal human brain
Semenova V.M., Medvedev V.V.**

The authors of the review summarize the results of the last decade research concerning the processes of neurogenesis in adult central nervous system. The main attention is paid to the neurophysiology and morphology of olfactory bulb as a source of accumulation of neural stem cells (NSC) which migrate into this formation from subventricular zone of lateral ventricles and differentiate there into mature neurons and glial cells. The authors have analysed evidence of the activation of neurogenesis in postnatal animals' brain during certain pathological conditions (forebrain ischemia, seizures). They examined perspectives of NSC's utilization in the treatment of neurodegenerative and posttraumatic diseases of central nervous system.