



Розділ IV. Анатомія та гістологія

УДК 599:591.486

DOI: <https://doi.org/10.29038/NCBio.24.2-7>

Пренатальний морфогенез нюхового епітелію та нюхових цибулин ссавців

М. Ю. Миронець, Я. В. Степанюк, Л.М. Соловей

Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

Адреса для листування: Myronets.Maryna@vnu.edu.ua

Отримано: 18.09.24; прийнято до друку: 15.11.24; опубліковано: 30.12.24

Резюме. Проаналізовано та систематизовано дані морфогенезу структур нюхового аналізатора різних видів ссавців. В огляді літератури описано послідовні стадії морфогенезу нюхової системи. Наведено динаміку розвитку від нюхової плакоти до утворення носової порожнини у представників різних видів ссавців.

Розглядаються ключові етапи диференціації трьох популяцій клітин нюхового епітелію, аксогенезу та становлення взаємозв'язку з нюховими цибулинами в пренатальному періоді. Значна увага приділяється диференціації нюхових нейросенсорних клітини та генерації нюхових рецепторів. Частина огляду літератури присвячена розвитку структурної організації гломерулярного та мітрального шару нюхових цибулин.

Ключові слова: морфогенез, нюховий аналізатор, нюховий епітелій, нюхові цибулини.

Prenatal morphogenesis of mammalian olfactory epithelium and olfactory bulbs

M. Yu. Myronets, Ya. V. Stepanyuk, L.M. Solovey

Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Correspondence: Myronets.Maryna@vnu.edu.ua

Abstract. The data on the morphogenesis of the olfactory organs of different mammalian species are subjected to analysis and systematic organization. The successive stages of olfactory morphogenesis are delineated. The developmental dynamics from the olfactory placode to the formation of the nasal cavity in representatives of different mammalian species are presented and discussed.

The key stages of differentiation of the three populations of olfactory epithelial cells, axogenesis, and the formation of the relationship with the olfactory bulbs in the prenatal period are considered. Particular attention is devoted to the differentiation of olfactory neurosensory cells and the generation of olfactory receptors. The review also addresses the development of the structural organization of the glomerular and mitral layers of the olfactory bulbs.

Key words: morphogenesis, olfactory system, olfactory epithelium, olfactory bulb.

ВСТУП

Нюховий аналізатор належить до дистантних і найбільш філогенетично давніх з-поміж інших сенсорних систем. Нюх забезпечує хеморецепцію летких молекул, що є основою рецепції та розпізнавання одорантів живими організмами. У процесі

еволюційного розвитку нюховий аналізатор хребетних зазнавав суттєвих морфологічних змін. Відершайм Р. та Паркер В. Г. детально описали будову і розташування органів нюху у різних хребетних тварин [58].

У більшості ссавців нюховий аналізатор поділяється на основну і додаткову частини. Вважа-

ється, що основна нюхова система відповідає за детекцію та ідентифікацію основного спектру запахів, зокрема пов'язаних із живленням, виявленням небезпек чи соціальними комунікаціями між тваринами. Основна нюхова система представлена нюховим епітелієм, від якого нервові волокна сполучаються з нюховими цибулинами [20].

Більшість авторів описують додаткову нюхову систему як ключову у виявленні феромонів і регуляції репродуктивної поведінки ссавців [29, 49, 55]. Ця система складається з додаткових нюхових цибулин та частини нюхового епітелію, у літературі широко вживаний термін «вомероназальний орган» або «орган Якобсона» [31]. Однак питання односторонньої функції вомероназального органу у тетрапод до кінця не встановлено.

Дослідники вивчали носову порожнину комплексно в морфолого-екологічному аспекті [13, 15, 19]. Ці дослідження зосереджувалися на виявленні особливостей будови та функцій носової порожнини представників різних рядів ссавців. Морфологи виділили дві частини носової порожнини: респіраторну та нюхову, межу між якими можливо виявити тільки гістологічно. У ссавців носова порожнина зазвичай витягнута рострально. Респіраторна частина звужена, межує з нюховою і вистелена характерним війчастим (респіраторним) епітелієм. Співвідношення респіраторної та нюхової частини (несенсорний/сенсорний епітелій) варіює у представників ссавців різних екологічних груп.

Нюхова частина носової порожнини складніше побудована у ссавців із гострим нюхом. Це пов'язано зі збільшенням площі нюхового епітелію та появою складних лабіринтів носових раковин. У ссавців з пріоритетним нюховим аналізатором, наприклад у собак, кількість таких раковин може становити по 4 пари з площею нюхового епітелію до 170 см² [3].

На основі морфологічних характеристик нюхового аналізатора Тернер М. Б. виділив 3 великі групи: (1) макросматики (*Ungulata, Carnivora, Rodentia, Eulipotyphla (Insectivora)*); (2) мікросматики (*Cetacea, Primates*); (3) аносматики (*Odontoceti*) [53]. Дана класифікація відображає кореляцію між будовою структур нюхової системи та гостротою нюху.

Порівнюючи периферичний та центральний відділ, примати вважаються мікросматичними тваринами, у яких переважає зоровий аналізатор над нюховим. Сміт Т. Д. та Бхатнагар К. П. описали морфологічну концепцію мікросмії та макросмії як варіант класифікації [46]. У даному дослідженні враховувались анатомічні особливості будови носової порожнини та морфометричні показники, а саме площа і товщина нюхового епітелію, розмір ядер нейросенсорних клітин, об'єм нюхової цибулини.

Сучасні наукові дослідження нюхового аналізатора охоплюють ряд аспектів, зокрема морфологічний, фізіологічний, патологічний,

молекулярно-генетичний, порівняльно-морфологічний та морфогенетичний. Кожен аспект потребує власного обґрунтованого підходу до вивчення і реалізовується науковцями по-різному.

Метою дослідження є узагальнити сучасний стан вивчення морфології та морфогенезу нюхового епітелію та нюхових цибулин ссавців.

Ранній ембріональний розвиток нюхового аналізатора ссавців. У процесі еволюції нюхова система ссавців різних екологічних груп зазнала ряду морфологічних змін на рівні всіх трьох відділів нюхового аналізатора, зокрема організація нюхової кори, довжина латерального нюхового тракту, розмір нюхових цибулин відносно загального розміру мозку, площа та товщина нюхового епітелію, щільність і кількість певних видів клітин тощо. Еволюційний аспект досліджень суміжний з ембріональним, оскільки розвиток дає інформацію про виникнення і становлення взаємозв'язку між структурами в пренатальному періоді конкретного ряду або виду ссавців.

Відомо, що сенсорні системи хребетних тварин є похідними від черепних (краніальних) плакод [30, 57]. Зачатки сенсорних систем формуються одними з перших та зі спільного ектодермального джерела походження. У літературі черепні плакоди описано як потовщення ектодерми ростральної частини зародка. Диференціація та спеціалізація черепних плакод відбувається в результаті ембріональної індукції. У межах цього процесу ключова роль відводиться сигнальним молекулам і взаємодії між тканинами ембріона. Формування нюхового органу безпосередньо залежить від молекулярної сигналізації під час розвитку кришталика ока [45].

Ділянка ембріональної ектодерми, що прилегла до нервової пластинки визначається як преплакодна і майбутній нервовий гребінь. Інвагінація нервової пластинки сприяє формуванню нервового жолобка, що передує стадії нервової трубки. Під час нейруляції клітини нервового гребеня та плакод розміщуються поряд місця змикання нервових валіків і після утворення нервової трубки клітини нервового гребеня перетворюються на мігруючу популяцію клітин.

Автори поділяють плакоди на дві групи за топографічним розміщенням [4, 45]. Перша група включає дорсолатеральні плакоди, тобто потовщення на верхній частині голови ембріона, а друга група – епібрахіальні плакоди, потовщення на нижній частині. Вважається, що органи зору та нюху, походять від дорсолатеральних черепних плакод. Орган нюху розвивається з нюхових плакод дорсолатеральної групи. Внаслідок інвагінації, плакоди прогинаються та формують нюхові ямки – зачаток порожнини носа [47].

На ранніх етапах ембріонального розвитку первинна порожнина носа поступово переміщується рострально, поки ніздрі не утворюються на самому ростральному кінці голови ембріона. Центральна частина ямки дає початок власне

нюховому епітелію, тоді як частина медіальної стінки розвивається у вомероназальний орган. Нюхові плакоти є основою структур нюхового органу, але ряд досліджень вказують на значний внесок мігруючої популяції клітин нервового гребеня [41, 60].

На сьогодні відомо, що до похідних нервового гребеня належать клітини Шванна, які оточують аксони нюхового нерва і мігрують вздовж нього в нюхову цибулину (англ. olfactory bulb, OB) [28]. А також нейрони, що секретують нейропептиди, зокрема нейропептид Y і гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH) [47]. У літературі часто зустрічається поняття «міграційна маса», що позначає популяцію мігруючих клітин вздовж аксонів до OB [2, 8].

Ранній та пізній пренатальний розвиток мишей, щурів, кроликів та деяких інших хребетних досліджений інститутом Карнегі. В ембріології відомо 23 стадії Карнегі як певна стандартизована система для відслідковування розвитку структур, незалежно від часу ембріогенезу для різних видів. Саме тому розмір ембріонів та ембріональні дні формування зачатків органів, зокрема органа нюху, можуть відрізнятися. Ембріональний розвиток хатньої миші (*Mus musculus*) детально описаний в 28 стадіях Тейлером К., а кролика (*Oryctolagus cuniculus*) в 17 стадіях – Едвардс Дж. А. [12]. Порівняння хронології розвитку нюхового аналізатора деяких видів ссавців наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Особливості морфогенезу нюхового аналізатора різних видів ссавців

Структура	Доба / стадія	Пацюк (<i>Rattus domestica</i>)	Миша хатня (<i>Mus musculus</i>)	Хом'як сирійський (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Кавія свійська (<i>Cavia porcellus</i>)	Кролик (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Макак-резус (<i>Macaca mulatta</i>)
Нюхова плакота	Е	E11,5	E10	E8,5	E16,5	E9	E28
	Стадія	CS11 TS14		CS7	CS12	CS10 ES2/3	CS12
Нюхова ямка (початок інвагінації)	Е	E12,5	E11	E9	E18,5	E11	E30
	Стадія	CS13 TS15		CS8	CS13	CS13 ES8	CS14
Нюхова ямка (завершення інвагінації)	Е	E13,5	E12	E9,5/10	E19/19,7	E12	E32
	Стадія	CS15 TS18		CS9	CS14	CS14 ES8	CS15
Носова порожнина	Е	E14	E12,5	E11/11,5	E21	E13	E32-34
	Стадія	CS16 TS19		CS11/12	CS16	CS16 ES10	CS14/ 15
Зовнішні ніздрі	Е	E15,5	E14	E12/12,5	E23,7	E14	E34-36
	Стадія	CS19 TS21		CS13/14	CS18/19	CS17 ES11	CS16/ 17
Нюховий епітелій	Е	E14	E11,5	E13	E20	E12	E31
	Стадія	CS16	CS14 TS19	CS15	CS15	CS14 ES8	CS13/ 14
Нюхові цибулини	Е	E13,5	E11	E11	E23	E14 ES11	E38
	Стадія	CS15	CS13	CS11	CS18	CS17	CS19
Вомероназальний орган	Е	E13	E11,5	E13	E21,7	E13	-
	Стадія	CS14	CS14	CS15	CS17	CS15/16 ES10	-
Термін гестації		21-24	19-20	14-19	67-72	30-32	164

Примітка:

Е – доба розвитку;

CS – стадії розвитку Е. Карнегі (всього 23 стадії);

TS – стадії розвитку за К. Тейлером (всього 28 стадій);

ES – стадії розвитку за А. Едвардс (всього 17 стадій).

Розвиток нюхового епітелію. За Трелоаром Н. та ін., нюхові плакоти починають формуватися на 9–10 день ембріонального розвитку (Е) гризунів, епітелій чітко виражений та представлений псевдобагатошаровим стовпчастим епітелієм з розміщеними у 3–4 ряди ядрами [51]. Мітотичні фігури в клітинах епітелію свідчать про високу проліферативну активність. Далі відбувається збільшення площі епітелію, інвагінація та потоншення нюхової плакоти по боках, що стає основою формування нюхових ямок. Плакодний епітелій та прилегла мезенхіма надалі формує носову порожнину [5]. Первинна носова порожнина суміжна з ротовою порожниною ембріона, а носова перегородка практично контактує з дорсальною поверхнею язика. ЛаМантія А. С. з колегами детальніше описали молекулярну сигналізацію морфогенезу носової порожнини [32].

Дослідження внутрішньоутробного розвитку предстанків ряду Гризунів (*Rodentia*) на основі електронної мікроскопії виділяють наступний етап розвитку, що супроводжується проліферацією та диференціацією клітин стінки нюхових ямок на два типи: нейросенсорні (рецепторні) (англ. *olfactory sensory neuron*, OSN) та опорні (англ. *sustentacular cell*, SUS). Морфологія клітин хронологічно змінюється впродовж E13–E14, а у нижніх рядах клітин нюхового епітелію (англ. *olfactory epithelium*, OE) розвиток як OSN так і SUS випереджає решту і припадає на E12–E13 [19]. Деякі SUS клітини визначені як похідні нервового гребеня і були ідентифіковані в OE, що дозволяє припустити подвійне походження цих клітин [23, 42]. Доведено, що SUS клітини підтримують оптимальний рівень калію для функціонування OSN, а високий рівень цитохрому P450 та детоксикаційних ферментів забезпечують видалення одорантів з зони контакту з OE.

Джон К. Денніс з колегами у своєму дослідженні розвитку OE описали його як незрілий псевдобагатошаровий нейроепітелій, який складається із зрілих та незрілих клітин [19]. Також виділили дві популяції третього типу клітин (базальних клітин): горизонтальні базальні клітини (англ. *horizontal basal cell*, HBC), які локалізовані біля базальної мембрани та глобулярні базальні клітини (англ. *globose basal cell*, GBC) розташовані вище. Ці клітини плюрипотентні, але мають різні проліферативні характеристики. У нормі HBC мітотично сплячі і лише у разі пошкодження служать резервною популяцією стовбурових клітин на рівні тканин, забезпечуючи регенерацію [27]. Наомі Іваї та ін., описують GBC як плюрипотентні, що дають початок OSN, SUS клітинам та клітинам залоз Боумена [26].

Вивчення різних видів пошкоджень OE забезпечили більш глибоке розуміння характеристик і функцій цих типів клітин у постнатальному періоді розвитку і процесі регенерації. Слід зазначити, що нейрогенез в межах OE після народження не припиняється, регенерація триває як фізіологічна, так і репаративна [6, 26, 35].

Зрілі OSN – найчисленніша популяція клітин OE. За морфологією це біполярні нейрони, дендрити яких досягають поверхні нюхової частини носової порожнини. На апікальному полюсі кожного дендрита є потовщення з 20–35 нерухомими війками. Вважається, що війки збільшують площу контакту одоранту та OSN. Нові дослідження зазначають, що довжина цих війок варіює від 2 до 100 мкм [37]. Цікавим є той факт, що численні війки одного OSN експресують ген лише одного рецептора (англ. *olfactory receptor*, OR). Праця Бак Л. і Аксель Р. сформувала правило функціонування нюхової системи «один нейрон – один рецептор» [10]. У результаті цих досліджень було виявлено найбільшу родину генів у геномі класу Ссавців, яке налічує 1000 генів. У більшості представників ссавців такі гени є функціональними, проте у приматів ця кількість зменшується, а у людини становить всього 350 генів [38].

Генерація OR починається від формування нюхової ямки та носової порожнини і досягає інтенсивного характеру у зрілому OE. Якщо масова експресія одного рецептора одоранту переривається, то OSN не досягають зрілості [43]. На молекулярному рівні незрілі OSN містять низькі рівні одного або кількох транскриптів OR, а зрілі OSN у свою чергу мають дуже високі рівні лише одного транскрипту OR [24].

Згідно з літературними даними, диференціація OSN включає в себе декілька послідовних стадій: первинні OSN, незрілі та зрілі OSN клітини [17, 48]. Розмежування цих стадій ґрунтується на визначенні прогресії рівня експресії відповідних генетичних маркерів та дії регуляторів транскрипції. Первинні OSN характеризуються експресією генів *Sxcr4*, а незрілі – *Gap43* [44]. Зрілі OSN завершують диференціацію приблизно через тиждень та активно експресують ген *Omp* [34, 38]. Кількість OSN та їх тривалість життя в OE варіює в різних представників ссавців. Так, у мишей кожна сторона носа має приблизно 5,2 мільйона OSN [9, 15], у кроликів це число сягає 50 млн [33], а у собак 200 млн [13, 15].

До недавнього часу вважалося, що OSN є єдиним типом війчастих клітин в OE. Однак у деяких дослідженнях було описано наявність первинних війок у популяції HBC [27]. Порівняно з війками диференційованих OSN, первинні війки HBC більш схожі за будовою на одну війку, виявлену на нейробластах, що мігрують із субвентрикулярної зони до ОБ [1, 40]. Однак точна функція цих війок залишається до кінця не вивченою.

OSN є унікальним типом нейронів, оскільки контактує із зовнішнім середовищем і має властивість до відновлення в постнатальному періоді розвитку. Нейрогенез продовжується в дорослому віці та компенсується апоптозом для підтримки постійної товщини OE [14, 16]. У межах OE аксони OSN немієлінізовані і переплітаються у вигляді внутрішньоєпітеліальних пучків. Після проходження через власну пластинку аксони утворюють нюхові нитки, при взаємодії з гліальними клітинами

формують нюхові нерви. Клітини мігруючої маси сприяють аксогенезу [21]. Автори відзначають, що клітини мігруючої маси є унікальними в процесі встановлення синаптичного зв'язку між нюховими цибулинами та нюховим епітелієм. Оскільки, це єдина клітинна популяція, що зберігає проліферативні властивості від початку своєї міграції і до моменту заселення зовнішнього волокнистого шару і перигломерулярної зони клубочків (гломерул) [7].

Розвиток нюхових цибулин та аксогенез. Формування шарів нюхових цибулин та дозрівання всіх популяцій клітин у ссавців є складним і послідовним процесом, що розпочинається дещо пізніше, ніж формування ОЕ. ОВ є складовою частиною переднього мозку і функціонально належать до нюхового аналізатора, є другим нейроном нюхового шляху. Відповідно, процес ембріонального розвитку розгортається паралельно із ЦНС.

На ранніх стадіях розвитку сигнальні молекули визначають зони експресії та розмежовують частки телянцезалозу [52]. Ростральна частина визначається як зачаток ОВ. Первинні ОВ утворюються шляхом евагінації, або випинання телянцезалозу. Деякі автори зазначають, що надходження аксонів OSN індукує макроскопічну евагінацію ОВ та його пренатальне нашарування, але не диференціацію самих мітральних клітин [18]. Даний процес запускається дещо пізніше, в момент прибуття перших нюхових аксонів до ОВ. Становлення центральних проєкцій латерального нюхового тракту відбувається незалежно від ОЕ. Аксогенез відбувається в декілька етапів:

- I – аксони OSN пронизують власну пластинку ОЕ в напрямку до ОВ (E12,5 стадія у гризунів, E19 – у кроликів);
 - II – аксони OSN досягають і нерівномірно проникають в ОВ (E13,5 стадія у гризунів, E28 – у кроликів);
 - III аксони OSN формують маргінальну зону ОВ, надалі дефінітивний зовнішній волокнистий шар (E15,5 стадія у гризунів, P7 – у кроликів) [12].
- Проте ламінарність ОВ залежить від міграції і тангенціального нашарування недиференційованих клітин із субвентрикулярної зони телянцезалозу та інтернейронів ОВ [22, 40].

Наступним закладається гломерулярний шар. Гломерули в пренатальному періоді є основними синаптичними центрами, що обробляють нюхову інформацію. Клубочки формуються нерівномірно по всьому колу ОВ спостерігається градієнт клубочків ближче до точок входу відростків OSN до зовнішнього волокнистого шару [54]. У щурів перші протогломерулярні структури виявили в E16 [18], хоча це дещо відрізняється від інших гризунів, у яких перші гломерулоподібні структури (протогломерули) спостерігаються в більш пізньому ембріональному періоді [50, 51]. На даній стадії також зафіксовано появу перших мітральних клітин (англ. mitral cell, MC), які з'єднуються з протягломерулами у функціональну структуру.

Хронологічно гломерулогенез охоплює пізній пренатальний та ранній постнатальний період

розвитку. У пізній пренатальний період на III стадії аксогенезу гетерогенні аксони OSN проєктуються на одну протогломерулу, тому нюхова система недосконала до моменту взаємодії з леткими молекулами одорантів [25, 60]. Ранній постнатальний період супроводжується швидким ростом і диференціацією клітин ОВ, спостерігається становлення дефінітивної будови гломерул. Раннє нюхове навчання і повторна ольфакторна стимуляція зумовлює морфологічні зміни гломерулярного шару.

Гломерулярний шар утворює контакт між ОЕ (від аксонів OSN) та гломерулами ОВ [11]. Таким чином прослідковується ще одне правило функціонування нюхової системи в постнатальному періоді – «один рецептор – один клубочок». При взаємодії одоранту з OR інформація про запах фіксується в ОЕ і топографічно передається на ОВ у вигляді унікального набору активованих клубочків, так званої «карти запаху» [39, 59].

Мітральний шар належить до функціонально активних шарів ОВ і розвивається паралельно із гломерулярним. Крім того, дослідники зазначають, що існує взаємозв'язок між надходженням аксонів OSN і збільшенням довжини дендритів мітральних клітин на все більш пізніх стадіях ембріонального розвитку [56]. Після формування протогломерул, дендрити MC змінюють конфігурацію, формуючи дендритний пучок, обмежений однією гломерулою. MC не лише змінюють форму та розмір, а й орієнтацію перикаріону відносно поверхні ОВ. Бланшар А. та ін. [7, 8] виділяють три фази розвитку MC, які злегка перекриваються: (1) фаза постнейрогенезу, (2) фаза чутливого періоду, (3) фаза удосконалення будови або мітральний нейрогенез.

Фаза постнейрогенезу (E11 – E13). MC мігрують до ростральної частини телянцезалозу і досягають проміжної зони. Далі починають приймати тангенціальну орієнтацію і майже паралельну до поверхні ОВ.

Чутливий період (E14 – E16). MC займають остаточне радіальне положення, а аксони OSN проникають у шари ОВ. Автори відмічають, що даний процес чутливий до присутності ОЕ та в межах ОВ існує просторово-часовий градієнт, описуючи цікаве явище проникнення аксонів OSN за медіолатеральним градієнтом. Більше того, морфологічні зміни проєкційних нейронів корелюють з появою аксонів OSN. У гризунів аксони MC починають рости в напрямку до телянцезалозу ще до прибуття аферентів ОЕ [18].

Фаза удосконалення будови або мітральний нейрогенез (від E17 до народження). До E17 процес переорієнтації завершується. Слід зазначити, що на дозрівання MC впливає контакт з одорантом [36]. Якщо активація запаху блокується денервацією або оклюзією носового отвору, дозрівання MC пригнічується і, як наслідок, тільки постнатальна функціональна активність має вирішальне значення для уточнення проєкцій аксонів OSN на ОВ [60].

ВИСНОВКИ

Складність будови нюхового аналізатора відображає адаптацію тварин до різних екологічних умов у процесі еволюції. Традиційний поділ представників ссавців за значенням нюхового аналізатора на макро-, мікро- та аносматиків залишається актуальним на сьогодні, проте потребує удосконаленої класифікації на основі сучасних даних молекулярної біології та генетики з врахуванням особливостей розвитку структур аналізатора в порівняльно-морфологічному аспекті.

Морфогенез нюхового органа проходить ряд загальних етапів: нюхова плакода, нюхова ямка, носова порожнина, дефінітивний нюховий епітелій. Розвиток структур у представників різних видів ссавців морфологічно ідентичний, але відбувається у різні доби гестації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alvarez-Buylla, A.; Garcia-Verdugo, J. M. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *J. Neurosci.* 2002, 22 (3), pp 629–634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002>.
2. Barraud, P.; Seferiadis, A. A.; Tyson, L. D.; Zwart, M. F.; Szabo-Rogers, H. L.; Ruhrberg, C.; Baker, C. V. H. Neural Crest Origin of Olfactory Ensheathing Glia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010, 107 (49), pp 21040–21045.
3. Barrios, A. W.; Sánchez-Quintero, P.; Salazar, I. Dog and Mouse: Toward a Balanced View of the Mammalian Olfactory System. *Front. Neuroanat.* 2014, 8, pp 106–107. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00106>.
4. Begbie, J.; Brunet, J. F.; Rubenstein, J. L.; Graham, A. Induction of the Epibranchial Placodes. *Development* 1999, 126, pp 895–902.
5. Beites, C. L.; Campbell, K. A.; Trimble, W. S. The Septin Sept5/CDCrel-1 Competes with α -SNAP for Binding to the SNARE Complex. *Biochem. J.* 2005, 385 (2), pp 347–353. <https://doi.org/10.1042/BJ20041090>.
6. Besser, G.; Liu, D. T.; Renner, B.; Hummel, T.; Mueller, C. A. Reversible Obstruction of the Olfactory Cleft: Impact on Olfactory Perception and Nasal Patency. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020, <https://doi.org/10.1002/alr.22549>.
7. Blanchart, A.; De Carlos, J. A.; López-Mascaraque, L. Time Frame of Mitral Cell Development in the Mice Olfactory Bulb. *J. Comp. Neurol.* 2006, 496 (4), pp 529–543. <https://doi.org/10.1002/cne.20941>.
8. Blanchart, A.; Martín-López, E.; De Carlos, J. A.; López-Mascaraque, L. Peripheral Contributions to Olfactory Bulb Cell Populations (Migrations Towards the Olfactory Bulb). *Glia* 2010, 59 (2), pp 278–292. <https://doi.org/10.1002/glia.21100>.
9. Bressel, O. C.; Khan, M.; Mombaerts, P. Linear Correlation Between the Number of Olfactory Sensory Neurons Expressing a Given Mouse Odorant Receptor Gene and the Total Volume of the Corresponding Glomeruli in the Olfactory Bulb. *J. Comp. Neurol.* 2016, 524 (1), pp 199–209. <https://doi.org/10.1002/cne.23835>.
10. Buck, L.; Axel, R. A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition. *Cell* 1991, 65, pp 175–187.
11. Buonviso, N.; Chaput, M. A.; Scott, J. W. Mitral Cell-to-Glomerulus Connectivity: An HRP Study of the Orientation of Mitral Cell Apical Dendrites. *J. Comp. Neurol.* 1991, 307, pp 57–64.
12. Butler, H. *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos*, 1st ed.; CRC Press, 2018. <https://doi.org/10.1201/9781351069939>.
13. Buzek, A.; Serwańska-Leja, K.; Zaworska-Zakrzewska, A.; Kasprówicz-Potocka, M. The Shape of the Nasal Cavity and Adaptations to Sniffing in the Dog (*Canis familiaris*) Compared to Other Domesticated Mammals: A Review Article. *Animals* 2022, 12 (4), 517. <https://doi.org/10.3390/ani12040517>.

Недиференційовані клітини нюхових ямок дають початок всім клітинним популяціям нюхового епітелію: нюхові нейросенсорні, опорні епітеліоцити, глобулярні та горизонтальні базальні клітини, в тому числі клітинам залоз Боумана. Зрілі OSN аксонами сполучаються з нюховими цибулинами формуючи провідні шляхи аналізатора в процесі аксогенезу та сприяють формуванню цитоархітектонічних шарів нюхових цибулин.

Формування нюхових цибулин відбувається за рахунок випинання роstrальної частини теленцефалону, а ламінарність зумовлена міграцією і нашаруванням недиференційованих клітин із субвентрикулярної зони. Гломерулярний та мітральний шар нюхових цибулин належить до функціонально активних, які вдосконалюються морфологічно в постнатальному періоді.

14. Carr, V. M.; Farbman, A. I. The Dynamics of Cell Death in the Olfactory Epithelium. *Exp. Neurol.* 1993, 124, pp 308–314. <https://doi.org/10.1006/exnr.1993.1201>.
15. Chamanza, R.; Wright, J. A. A Review of the Comparative Anatomy, Histology, Physiology, and Pathology of the Nasal Cavity of Rats, Mice, Dogs, and Non-human Primates. Relevance to Inhalation Toxicology and Human Health Risk Assessment. *J. Comp. Pathol.* 2015, 153 (4), pp 287–314. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.08.009>.
16. Cowan, C. M.; Roskams, A. J. Caspase-3 and Caspase-9 Mediate Developmental Apoptosis in the Mouse Olfactory System. *J. Comp. Neurol.* 2004, 474, pp 1–148. <https://doi.org/10.1002/cne.20120>.
17. Das, D.; Fletcher, R. B.; Ngai, J. Cellular Mechanisms of Epithelial Stem Cell Self-Renewal and Differentiation During Homeostasis and Repair. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2020, 9 (1), e361. <https://doi.org/10.1002/wdev.361>.
18. De Carlos, J. A.; López-Mascaraque, L.; Valverde, F. Early Olfactory Fiber Projections and Cell Migration into the Rat Telencephalon. *Int. J. Dev. Neurosci.* 1996, 14 (7–8), pp 853–866. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(96\)00055-x](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(96)00055-x).
19. Dennis, J. C.; Aono, S.; Vodyanoy, V. J.; Morrison, E. E. Development, Morphology, and Functional Anatomy of the Olfactory Epithelium. In *Handbook of Olfaction and Gustation*; John Wiley & Sons, 2015; pp 93–108. <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch4>.
20. Ennis, M.; Puche, A. C.; Holy, T.; Shipley, M. T. *The Olfactory System*. In *The Rat Nervous System*, 4th ed.; Elsevier Inc., 2015; pp 761–803. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374245-2.00027-9>.
21. Forni, P. E.; Taylor-Burds, C.; Melvin, V. S.; Williams, T.; Wray, S. Neural Crest and Ectodermal Cells Intermix in the Nasal Placode to Give Rise to GnRH-1 Neurons, Sensory Neurons, and Olfactory Ensheathing Cells. *J. Neurosci.* 2011, 31, pp 6915–6927.
22. Goldman, S. A.; Luskin, M. B. Strategies Utilized by Migrating Neurons of the Postnatal Vertebrate Forebrain. *Trends Neurosci.* 1998, 21, pp 107–114.
23. Graziadei, G. A.; Stanley, R. S.; Graziadei, P. P. The Olfactory Marker Protein in the Olfactory System of the Mouse During Development. *Neuroscience* 1980, 5, pp 1239–1252.
24. Hanchate, N. K.; Kondoh, K.; Lu, Z.; Kuang, D.; Ye, X.; Qiu, X.; Buck, L. B. Single-Cell Transcriptomics Reveals Receptor Transformations During Olfactory Neurogenesis. *Science* 2015, 350 (6265), pp 1251–1255. <https://doi.org/10.1126/science.aad2456>.
25. Hinds, J. W. Autoradiographic Study of Histogenesis in the Mouse Olfactory Bulb. I. Time of Origin of Neurons and Neuroglia. *J. Comp. Neurol.* 1968, 134, pp 287–304.
26. Iwai, N.; Zhou, Z.; Roop, D. R.; Behringer, R. R. Horizontal Basal Cells Are Multipotent Progenitors in Normal and Injured Adult Olfactory Epithelium. *Stem Cells* 2008, 26 (5), pp 1298–1306. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0891>.

27. Joiner, A. M.; Green, W. W.; McIntyre, J. C.; Allen, B. L.; Schwob, J. E.; Martens, J. R. Primary Cilia on Horizontal Basal Cells Regulate Regeneration of the Olfactory Epithelium. *J. Neurosci.* 2015, 35, pp 13761–13772. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1708-15.2015>.
28. Katoh, H.; Shibata, S.; Fukuda, K.; Sato, M.; Satoh, E.; Nagoshi, N.; Okano, H. The Dual Origin of the Peripheral Olfactory System: Placode and Neural Crest. *Mol. Brain* 2011, 4 (1), pp 34–35. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-4-34>.
29. Kondoh, D.; Tanaka, Y.; Kawai, Y. K.; Mineshige, T.; Watanabe, K.; Kobayashi, Y. Morphological and Histological Features of the Vomeronasal Organ in African Pygmy Hedgehog (*Atelerix albiventris*). *Animals* 2021, 11 (5), pp 1462–1463. <https://doi.org/10.3390/ani11051462>.
30. Koontz, A.; Urrutia, H. A.; Bronner, M. E. Making a Head: Neural Crest and Ectodermal Placodes in Cranial Sensory Development. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2023, 138, pp 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.06.009>.
31. Kovtun, M. F.; Stepanyuk, Y. V. The Development of Olfactory Organ of *Lissotriton vulgaris* (Amphibia, Caudata). *Vestnik Zoologii* 2015, 49 (6), 559–566. <https://doi.org/10.1515/vzoo-2015-0066>.
32. LaMantia, A. S. Why Does the Face Predict the Brain? Neural Crest Induction, Craniofacial Morphogenesis, and Neural Circuit Development. *Front. Physiol.* 2020, 11, 610970. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.610970>.
33. Le Gros Clark, W. E. Olfactory Receptors in the Rabbit. *Yale J. Biol. Med.* 1956, 29 (2), pp 83–95.
34. Liberia, T.; Martin-Lopez, E.; Meller, S. J.; Greer, C. A. Sequential Maturation of Olfactory Sensory Neurons in the Mature Olfactory Epithelium. *eNeuro* 2019, 6 (5), ENEURO.0266-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0266-19.2019>.
35. Mackay-Sim, A.; John, J. S.; Schwob, J. E. Neurogenesis in the Adult Olfactory Epithelium. In *Handbook of Olfaction and Gustation*; John Wiley & Sons, 2015; pp 133–156. <https://doi.org/10.1002/978111891758.ch7>.
36. Matsutani, S.; Yamamoto, N. Differentiation of Mitral Cell Dendrites in the Developing Main Olfactory Bulbs of Normal and Naris-Occluded Rats. *J. Comp. Neurol.* 2000, 418, pp 402–410.
37. McClintock, T. S.; Khan, N.; Xie, C.; Martens, J. R. Maturation of the Olfactory Sensory Neuron and Its Cilia. *Chem. Senses* 2020, 45 (9), pp 805–822. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa070>.
38. Monahan, K.; Horta, A.; Lomvardas, S. LHX2- and LDB1-Mediated Trans Interactions Regulate Olfactory Receptor Choice. *Nature* 2019, 565 (7740), pp 448–453.
39. Mori, K.; Sakano, H. How Is the Olfactory Map Formed and Interpreted in the Mammalian Brain? *Annu. Rev. Neurosci.* 2011, 34 (1), pp 467–499. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-112210-112917>.
40. Nakamura, Y.; Miwa, T.; Shiga, H.; Sakata, H.; Shigeta, D.; Hatta, T. Histological Changes in the Olfactory Bulb and Rostral Migratory Stream Due to Interruption of Olfactory Input. *Auris Nasus Larynx* 2024, 51 (3), pp 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2024.01.009>.
41. Paronett, E. M.; Bryan, C. A.; Maynard, T. M.; LaMantia, A. S. Identity, Lineage, and Fates of a Temporally Distinct Progenitor Population in the Embryonic Olfactory Epithelium. *Dev. Biol.* 2023, 495, pp 76–91. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2023.01.001>.
42. Perera, S. N.; Williams, R. M.; Lyne, R.; Stubbs, O.; Buehler, D. P.; Sauka-Spengler, T.; Noda, M.; Micklem, G.; Southard-Smith, E. M.; Baker, C. V. H. Insights into Olfactory Ensheathing Cell Development from a Laser-Microdissection and Transcriptome-Profiling Approach. *Glia* 2020, 68 (12), pp 2550–2584. <https://doi.org/10.1002/glia.23870>.
43. Rodriguez-Gil, D. J.; Bartel, D. L.; Jaspers, A. W.; Mobley, A. S.; Imamura, F.; Greer, C. A. Odorant Receptors Regulate the Final Glomerular Coalescence of Olfactory Sensory Neuron Axons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015, 112 (18), pp 5821–5826. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417955112>.
44. Saraiva, L. R.; Ibarra-Soria, X.; Khan, M.; Omura, M.; Scialdone, A.; Mombaerts, P.; Marioni, J. C.; Logan, D. W. Hierarchical Deconstruction of Mouse Olfactory Sensory Neurons: From Whole Mucosa to Single-Cell RNA-Seq. *Sci. Rep.* 2015, 5, pp 1–17. <https://doi.org/10.1038/srep18178>.
45. Schlosser, G. Induction and Specification of Cranial Placodes. *Dev. Biol.* 2006, 294 (2), pp 303–351. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.03.009>.
46. Smith, T. D.; Bhatnagar, K. P. Anatomy of the Olfactory System. *Smell and Taste* 2019, pp 17–28. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63855-7.00002-2>.
47. Som, P. M.; Naidich, T. P. Embryogenesis of the Olfactory System: Part I: Embryogenesis of the Olfactory Nasal Mucosa and the Olfactory Bulb. *Neurographics* 2018, 8 (1), pp 56–66. <https://doi.org/10.3174/ng.1700002>.
48. Tian, H.; Ma, M. Differential Development of Odorant Receptor Expression Patterns in the Olfactory Epithelium: A Quantitative Analysis in the Mouse Septal Organ. *Dev. Neurobiol.* 2008, 68 (4), pp 476–486. <https://doi.org/10.1002/dneu.20612>.
49. Torres, M. V.; Ortiz-Leal, I.; Sanchez-Quintero, P. Pheromone Sensing in Mammals: A Review of the Vomeronasal System. *Anatomia* 2023, 2 (4), pp 346–413. <https://doi.org/10.3390/anatomia2040031>.
50. Treloar, H. B.; Feinstein, P.; Mombaerts, P.; Greer, C. A. Specificity of Glomerular Targeting by Olfactory Sensory Axons. *J. Neurosci.* 2002, 22, pp 2469–2477. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02469.2002>.
51. Treloar, H. B.; Miller, A. M.; Ray, A.; Greer, C. A. Development of the Olfactory System. In *The Neurobiology of Olfaction*; Menini, A., Ed.; CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton, FL, 2010; Chapter 5. PMID: 21882426.
52. Tufo, C.; Poopalasundaram, S.; Dorrego-Rivas, A.; Ford, M. C.; Graham, A.; Grubb, M. S. Development of the Mammalian Main Olfactory Bulb. *Development* 2022, 149 (3), dev200210, pp 1–16. <https://doi.org/10.1242/dev.200210>.
53. Turner, M. B. The Convolutions of the Brain: A Study in Comparative Anatomy. *J. Anat. Physiol.* 1890, 25 (Pt 1), pp 105–153.
54. Valverde, F.; Santacana, M.; Heredia, M. Formation of an Olfactory Glomerulus: Morphological Aspects of Development and Organization. *Neuroscience* 1992, 49 (2), pp 255–275. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90094-i](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90094-i).
55. Voznessenskaya, V. V.; Klyuchnikova, M. A.; Laktionova, T. K. Evolution of Pheromones in Mammals. *Biol. Bull. Rev.* 2022, 12 (1), 49–64. <https://doi.org/10.1134/S2079086422010091>.
56. White, E. L. Synaptic Organization of the Mammalian Olfactory Glomerulus: New Findings Including an Intraspecific Variation. *Brain Res.* 1973, 60 (2), pp 299–313. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90792-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90792-0).
57. Whitlock, K. E. Developing a Sense of Scents: Plasticity in Olfactory Placode Formation. *Brain Res. Bull.* 2008, 75 (2–4), pp 340–347.
58. Wiedersheim, R.; Parker, W. H. *Comparative Anatomy of Vertebrates*; London: Macmillan and co., 1907; p 576.
59. Zapiec, B.; Mombaerts, P. The Zonal Organization of Odorant Receptor Gene Choice in the Main Olfactory Epithelium of the Mouse. *Cell Rep.* 2020, 30, pp 4220–4234.
60. Zou, D. J.; Feinstein, P.; Rivers, A. L.; Mathews, G. A.; Kim, A.; Greer, C. A.; Mombaerts, P.; Firestein, S. Postnatal Refinement of Peripheral Olfactory Projections. *Science* 2004, 304, pp 1976–1979. <https://doi.org/10.1126/science.1093468>.