

© Т. А. Цехмистренко, Д. К. Обухов, 2017  
УДК 611.813.1.061-053

*Т. А. Цехмистренко<sup>1</sup>, Д. К. Обухов<sup>2</sup>*

## ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ОТ РОЖДЕНИЯ ДО 20 ЛЕТ

<sup>1</sup> Кафедра анатомии человека (зав. — проф. В. И. Козлов) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;

<sup>2</sup> кафедра цитологии и гистологии (зав. — проф. А. Д. Харазова), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

С помощью гистологических методик, компьютерной морфометрии и статистического анализа в полях 8, 10, 44, 45 и 32/10 префронтальной коры левого полушария большого мозга 121 человека от рождения до 20 лет в годовых интервалах изучали возрастные изменения толщины коры (ТК) в апикальных отделах извилин. Установлено, что у новорожденных наибольшая ТК наблюдается в полях 10 и 44, наименьшая — в поле 45. От рождения до 20 лет наибольшая интенсивность роста ТК наблюдается в полях 10 и 45, наименьшая — в поле 44. Значимое нарастание среднегрупповых показателей ТК наблюдается на 1-м году жизни во всех исследованных полях, к 2 годам — в полях 10 и 45, к 3 годам — в полях 8, 32/10 и 44, к 6 годам — в полях 8, 10 и 45, к 7 годам — в полях 32/10 и 44. Показана тенденция к нарастанию ТК на верхнелатеральной поверхности лобной доли до 10–12 лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при использовании ТК в качестве диагностического показателя или функционально значимого маркера в ходе исследований мозга детей и подростков необходимо принимать во внимание возрастные особенности ее увеличения, а также специфику темпов ее развития в различных корковых полях.

**Ключевые слова:** большой мозг, префронтальная кора, толщина коры, развитие коры большого мозга, постнатальный онтогенез человека

Толщина коры (ТК) полушарий большого мозга человека является информативным морфометрическим параметром, применяющимся благодаря использованию современных прижизненных методов исследования для диагностики различных неврологических заболеваний и прогнозирования их функциональных последствий [7]. Инновационные методы анализа оптических изображений мозга позволяют с определенной точностью проследить как тотальные преобразования ТК во времени, так и региональные, локально специфические отклонения, непосредственно связанные с заболеваниями мозга, нейрофизиологическими или возрастными изменениями [10]. В результате изучение изменений ТК в последние годы позволило расширить представления о развитии такого заболевания, как болезнь Альцгеймера [13]. Оно оказалось также информативным при оценке механизмов развития ряда психических расстройств, в том числе шизофрении [8] и целого спектра нарушений сенсорной сферы [4]. Предпринимаются многочисленные попытки изучения ТК в онтогенезе с целью получения нормативов ее развития у детей и подростков,

выявить характер и причины отклонений в группах риска развития наследственных заболеваний нервной системы и даже при различных формах биосоциальной дезадаптации [11].

Основой современных возрастных исследований ТК является получение прижизненных изображений виртуальных тотальных срезов мозга в 3-D-проекциях с последующей их оптической, графической и морфометрической обработкой с помощью различного программного обеспечения. При этом проблема заключается в том, что различные методы измерения ТК приводят как к сходным, так и к значимо отличающимся результатам. Из этого следует, что измерение и анализ возрастных изменений ТК на сегодняшний день представляет собой сложную задачу, для решения которой еще не существует единой технологии или стандартизированного метода [6].

Для продвижения в этом направлении необходимы базовые данные о характере изменений ТК в широком онтогенетическом плане, выполненные путем морфометрического исследования, проведенного непосредственно на гистологическом материале.

### Сведения об авторах:

*Цехмистренко Татьяна Александровна* (e-mail: tsekhmistrenko\_ta@pfur.ru), кафедра анатомии человека, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

*Обухов Дмитрий Константинович* (e-mail: dkbukhov@yandex.ru), кафедра цитологии и гистологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

В связи с этим цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей возрастных изменений ТК большого мозга у детей и подростков на примере префронтальной коры с применением количественных методов на посмертном гистологическом материале в годовых интервалах.

**Материал и методы.** С помощью гистологических и количественных методик изучены кусочки коры большого мозга, полученные из левого полушария большого мозга от 121 трупа людей (100 — мужского, 21 — женского пола) в возрасте от рождения до 20 лет, погибших без травм мозга. Материал был собран в судебно-медицинских моргах отделов № 2 и 4 Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области (ГБУЗ МО «Бюро СМЭ»), а также в прозекурах Морозовской детской городской клинической больницы и Городской детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения Москвы. Сбор материала разрешен этической комиссией (решение № 4 от 15 февраля 1996 г) Института возрастной физиологии РАО. На верхнелатеральной поверхности лобной доли в области нижней лобной извилины были выбраны поля 44 (*pars opercularis*) и 45 (*pars triangularis*) речедвигательной зоны Брока, в заднем отделе средней лобной извилины — глазодвигательное поле 8, в области лобного полюса — интегративное поле 10 (переднелатеральный отдел префронтальной коры). На медиальной поверхности в переднем отделе медиальной лобной извилины кусочки забирали в паралимбическом поле 32/10 (ростральный отдел дорсальной передней поясной коры). Выбор полей производили в соответствии с цитоархитектоническими картами К. Бродманна. При выборе локусов коры для исследования учитывали их функциональную специализацию, а также различие в степени влияния на развитие избранных полей со стороны групп коррелирующих генов, осуществляющих контроль над формированием лобных долей полушарий большого мозга [12].

Материал для исследования объединяли в годовых интервалах в 21 возрастную группу по 5–6 случаев в каждой группе. Фиксацию мозга производили в 10% нейтральном формалине на изотоническом растворе хлорида натрия с последующим обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации. На фронтальных парафиновых срезах толщиной 10 мкм, окрашенных крезоловым фиолетовым по Нисслю, методом компьютерной морфометрии с применением стандартной технологии Image Tools (National Institutes of Health, США) и программы геометрических измерений микрообъектов ImageExpert™ Gauge (Nexsys, Россия) на микроскопе Биолам-15 ЛОМО<sup>0</sup> с встроенной USB камерой UCМOS01300KPA (Altami, Россия) измеряли толщину коры на вершине извилины полуавтоматическим методом с визуальным контролем. Объем выборки для каждого среза составлял не менее 10–20, для каждого препарата — 40–80, для каждого возраста — 200–250 измерений. Статистическую обработку полученных данных производили методами вариационной статистики с вычислением ошибки средней и доверительного интервала с уровнем значимости  $P \geq 95\%$ . Сравнение средних величин изучаемых параметров различных возрастных групп или разных корковых полей в одной возрастной группе производили с использованием двухвыборочного (непарного) критерия Стьюдента. При оценке возрастных изменений ТК применяли метод сглаживания эмпирических рядов для получения аппроксимирующей кривой полиноми-

альной функции 6-го порядка с удовлетворительным уровнем величины достоверности аппроксимации ( $0,8 < R^2 < 0,95$ ). Количественные характеристики интенсивности возрастных изменений ТК рассчитывали методом наименьших квадратов с оценкой значимости различий при  $P = 95\%$  [1].

**Результаты исследования.** Проведенные измерения установили, что у новорожденных наибольшая толщина префронтальной коры наблюдается в речедвигательном поле 44 и интегративном поле 10, где она составляет соответственно  $1756 \pm 101$  и  $1611 \pm 82$  мкм. Наименьшая ТК отмечается на латеральной поверхности полушарий в речедвигательном поле 45, где она не превышает в среднем  $1317 \pm 57$  мкм, а также в глазодвигательном поле 8 со средним показателем  $1527 \pm 36$  мкм. На медиальной поверхности лобной доли в поле 32/10 ТК по величине приближается к показателю коры лобного полюса и составляет  $1587 \pm 32$  мкм.

Величина всего постнатального прироста коры в толщину в полях 10 и 45 находится в пределах от 480 до 550 мкм, в то время как в остальных полях она колеблется от 310 до 400 мкм. Интересный результат дает сравнение среднегрупповых приростов ТК в различных фронтальных полях от рождения до 20 лет, рассчитанных на основе эмпирических данных методом наименьших квадратов в годовых интервалах. Этот показатель позволяет получить представление об интенсивности постнатального роста коркового поперечника в той или иной корковой зоне (*рис. 1*). Сравнение углов наклона теоретических прямых, демонстрирующих интенсивность нарастания коры, к оси абсцисс показывает тенденцию к более высокой интенсивности роста ТК в полях 10 и 45 по сравнению с другими корковыми зонами ( $P > 0,05$ ).

Одним из наиболее важных показателей постнатальных изменений коры полушарий большого мозга является величина относительных приростов ее поперечника, позволяющая оценить темп нарастания ТК. Наибольшие темпы увеличения ТК отмечаются в речедвигательном поле 45, где ее относительный постнатальный прирост от рождения к 20 годам составляет в среднем  $91,6 \pm 4,1\%$  по сравнению с показателями у новорожденных. В глазодвигательном поле 8 аналогичный прирост значимо ниже — в среднем  $73,3 \pm 2,8\%$ . Наименьший относительный прирост ТК наблюдается в остальных полях префронтальной коры, где он составляет в поле 44 в среднем  $40,2 \pm 1,2\%$ , в поле 32/10 —  $52,8 \pm 3,3\%$ , в поле 10 —  $54,1 \pm 2,5\%$  по сравнению с показателем у новорожденных.

В разные временные промежутки постнатального развития скорость роста префронтальной коры во всех исследованных полях неодинакова. Она наиболее высока в течение первого года

жизни. Самые высокие темпы роста коры в толщину от рождения до 12 мес отмечаются в глазодвигательном поле 8 и речедвигательном поле 44. В этих полях годовичные приросты ТК составляют соответственно  $76,9 \pm 3,6$  и  $71,8 \pm 2,2\%$  от всего постнатального прироста. Менее высокие темпы нарастания коры на 1-м году жизни демонстрируют речедвигательное поле 45 и паралимбическое поле 32/10, где годовичные приросты не превышают соответственно  $62,6 \pm 3,1$  и  $61,5 \pm 2,8\%$ . Самые низкие темпы роста наблюдаются в переднеассоциативном поле 10 лобного полюса, где годовичный прирост составляет в среднем  $43,6 \pm 2,2\%$ .

К 2 годам в полях 45 и 10 наблюдаются значимые приросты коры в 1,1 раза по сравнению с показателем у годовалых детей. В полях 8, 44 и 32/10 такой же прирост коркового поперечника происходит только к 3 годам. К 5–6 годам в полях 45 и 10 ТК снова нарастает в 1,1 раза по сравнению с наблюдаемой в 2 года. Такой же прирост отмечается в поле 8 к 6 годам, в полях 44 и 32/10 — к 7 годам по сравнению с показателями у 3-летних.

Изменения коркового поперечника продолжают и в более поздние сроки онтогенеза. Они хорошо описываются аппроксимирующей кривой полиномиальной функции 6-го порядка с удовлетворительным уровнем величины достоверности аппроксимации ( $0,8 < R^2 < 0,95$ ) (рис. 2).

Как видно на рисунке, после 6–7 лет в линии тренда, отражающей характер возрастных изменений ТК, особенно отчетливо прослеживается ее сложный нелинейный динамический характер. Для корковых полей, расположенных на латеральной поверхности лобных долей, типичны аппроксимирующие кривые, на которых отчетливо различима тенденция к нарастанию ТК после 6–7 лет: в полях 8 и 44 — до 10 лет, в полях 10 и 45 — до 11–12 лет. Для ТК в окололимбическом поле 32/10, расположенном на медиальной поверхности полушария, такой тенденции не наблюдается. Незначительные флуктуации кривой после 12 лет отражают высокую степень вариабельности ТК у подростков и юношей. К концу подростково-юношеского возраста высокая вариабельность индивидуальных показателей и увеличение разброса показателей как в сторону более высоких, так и более низких значений не позволяет на нашем материале выявить значимые различия по среднегрупповым показателям толщины фронтальной коры в ее разных полях. К 20 годам ТК в поле 8 составляет в среднем  $2624 \pm 104$  мкм, в поле 10 и пограничном с ним поле 32/10 — соответственно  $2486 \pm 146$  мкм и  $2471 \pm 98$  мкм, в речедвигательных полях 44 и 45 —  $2460 \pm 64$  и  $2542 \pm 116$  мкм.

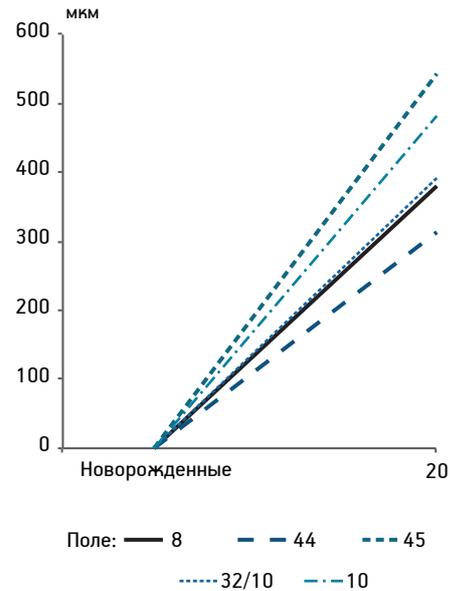


Рис. 1. Интенсивность изменений толщины коры в полях префронтальной коры большого мозга человека от рождения до 20 лет.

По оси абсцисс — возраст (годы), по оси ординат — толщина коры (мкм). Остальные пояснения в тексте

Обсуждение полученных данных. К моменту рождения в полях 10 и 45 нами отмечена существенно меньшая толщина префронтальной коры, чем в других исследованных зонах. В целом показатели ТК новорожденных в среднем в 1,2–1,9 раза меньше по сравнению с прижизненными усредненными параметрами толщины всей коры полушарий большого мозга, полученными рядом авторов с применением методов прижизненной визуализации мозга [3].

Это расхождение в первую очередь объясняется локальной и региональной избирательностью оцениваемых нами областей извилин префронтальной коры. Очевидно также, что при анализе ТК важно учитывать методы оценки изучаемого параметра и погрешности, связанные с каждым из них. По нашему мнению, это имеет некоторое отношение к прямой гистологической морфометрии из-за проблем возможного сморщивания тканей мозга в результате фиксации, особенно при работе с детским материалом. Однако в такой же степени внимание к систематическим погрешностям необходимо и при использовании воксель-морфометрии (voxel-based morphometry) или другого аналогичного программного обеспечения вследствие проблем с определением границ серого и белого вещества, сложной конфигурации борозд и извилин. По нашему мнению, морфометрия изучаемых параметров на гистологических препаратах позволяет дать более точную их оценку и создать правильные ориентиры для коррекции

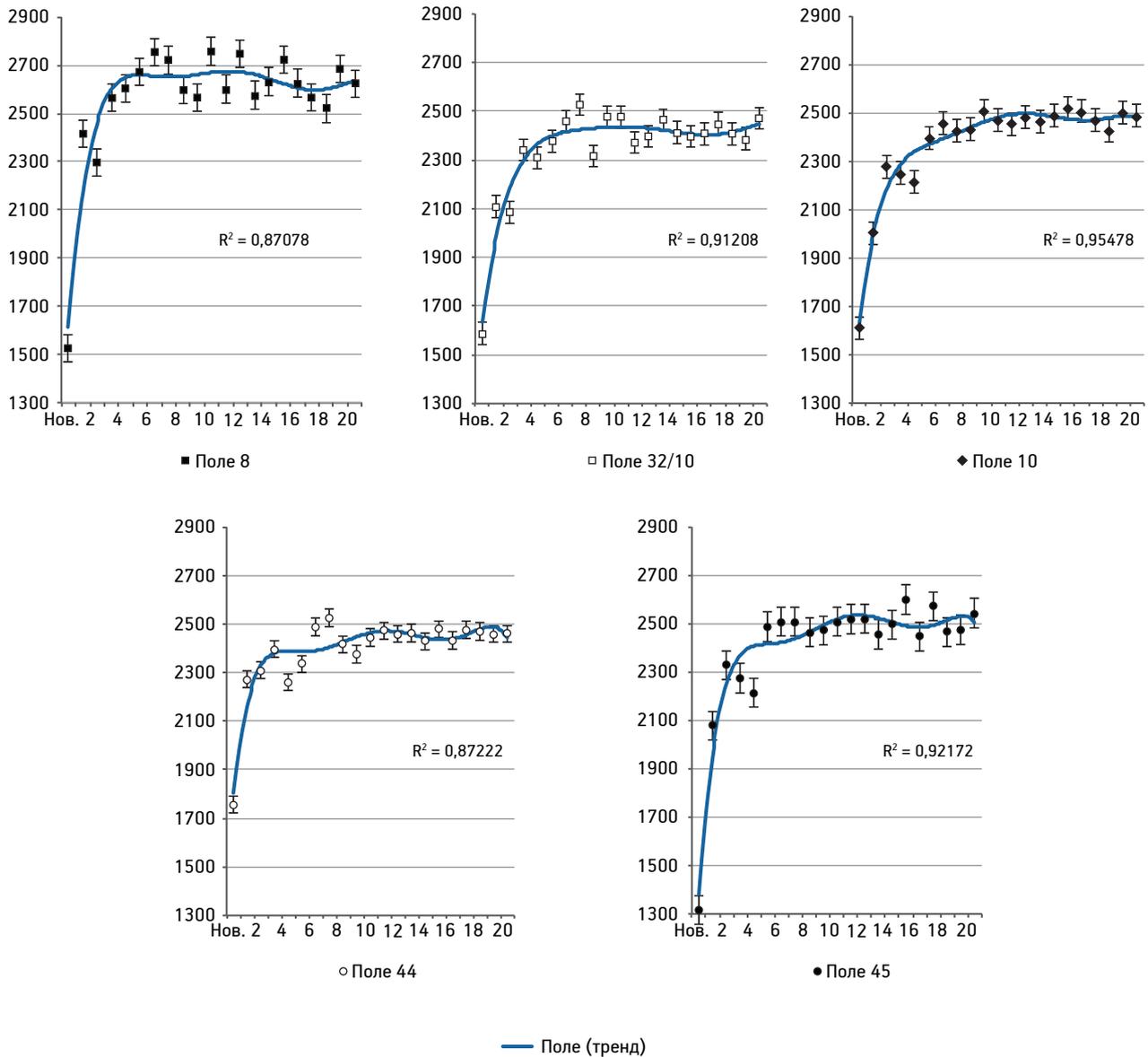


Рис. 2. Возрастные изменения толщины префронтальной коры человека в постнатальном онтогенезе: теоретические кривые и среднегрупповые показатели.

По оси абсцисс — возраст (годы); по оси ординат — толщина коры (мкм). Нов. — новорожденные. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки.  $R^2$  — величина достоверности аппроксимации

результатов измерений, проведенных на живых объектах.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что нарастание префронтальной коры в различных ее зонах происходит независимо от лобулярной топографии. Поэтому известное мнение о более медленном развитии роstralных отделов фронтальной коры по сравнению с другими ее зонами представляется излишне упрощенным [5]. В постнатальном онтогенезе филогенетически более молодые и менее зрелые к моменту рождения участки коры в полях 10 и 45 нарастают с большей интенсивностью и более продолжительно, чем другие корковые зоны. В целом для префронтальной коры, как и для других отделов

коры полушарий большого мозга, характерны неравномерность роста и развития по срокам (гетерохрония), по интенсивности на определенном этапе или временном отрезке постнатального развития (гетеродинамия) и неравномерность морфофункционального созревания (специализация). Все эти особенности, как показано нами ранее, проявляют себя как на макро-, так и на микро-структурном уровне организации корковых формаций мозга [14].

Увеличение толщины префронтальной коры в паралимбической зоне на медиальной поверхности лобной доли продолжается до 6–7 лет, что соответствует имеющимся данным о сроках стабилизации этого показателя для коры полу-

шарий большого мозга в целом [9]. Однако нами обнаружена тенденция к нарастанию среднестатистических показателей ТК верхнелатеральной поверхности лобной доли до 10–12 лет. Этот результат представляет значительный интерес, так как может рассматриваться в одном контексте с многочисленными данными о совершенствовании высших механизмов мозговой деятельности у детей 9–12 лет по сравнению с более ранними возрастными группами [2]. Именно в подростково-юношеском возрасте динамическая устойчивость макроструктуры коры поддерживается благодаря достаточно высокой степени зрелости ее внутрикорковых компонентов, усиления их самоорганизации путем развития внутрикорковых и корково-подкорковых связей, повышения внешнесредовых воздействий за счет усложнения форм социализации подростка и вовлечения его в образовательную и трудовую деятельность. Все это приводит к видимой относительной стабилизации ТК как интегративного показателя ее постнатального роста и развития.

Несмотря на стабилизацию поперечника префронтальной коры к началу полового созревания, в подростково-юношеском возрасте во всех изученных нами полях наблюдается нарастание вариабельности ТК. По-видимому, это свидетельствует в пользу оценки ТК как информативного показателя, реагирующего на комплекс средовых факторов, оказывающих влияние на индивидуальные генетически обусловленные процессы роста и развития мозга человека [11]. Вероятно, избирательное действие конкретных условий жизни также может способствовать выраженной локальной и индивидуальной специализации микроструктуры префронтальной коры, без чего невозможно достижение высокого уровня ее упорядоченности и самоорганизации.

Таким образом, наибольшая толщина префронтальной коры наблюдается в полях 10 и 44, наименьшая — в поле 45. От рождения до 20 лет наибольшая интенсивность роста коры в толщину отмечается в полях 10 и 45, наименьшая — в поле 44. Значимое нарастание среднегрупповых показателей толщины префронтальной коры выявлено на 1-м году жизни во всех исследованных полях, к 2 годам — в полях 10 и 45, к 3 годам — в полях 8, 32/10 и 44, к 6 годам — в полях 8, 10 и 45, к 7 годам — в полях 32/10 и 44. Полученные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о том, что при использовании ТК в качестве диагностического показателя или функционально значимого маркера в ходе современных морфофункциональных исследований мозга детей и подростков необходимо принимать во внимание

возрастные особенности увеличения коркового поперечника, а также специфику темпов его развития в различных полях префронтальной коры.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 15-29-02650офи\_м*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.
2. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга и их морфофункциональное созревание у детей / Мозговые механизмы формирования познавательной деятельности в дошкольном и младшем школьном возрасте / Под ред. Р.И. Мачинской, Д.А. Фарбер. Воронеж: МОДЭК, 2014. С. 157–220.
3. Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C. et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development // *Brain*. 2008. Vol. 131. P. 2028–2041.
4. Erpelding N., Moayed M., Davis K.D. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity // *Pain*. 2012. Vol. 153, № 8. P. 1602–1609.
5. Fuster J.M. Frontal lobe and cognitive development // *J. Neurocytol.* 2002. Vol. 31. P. 373–385.
6. Gransjoen A.M. Cortical thickness analysis — the methods // *Radiography Open*. 2015. Vol. 2, № 1. P. 52–64.
7. Li G., Lin W., Gilmore J., Shen D. Spatial patterns, longitudinal development, and hemispheric asymmetries of cortical thickness in infants from birth to 2 years of age // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35, № 24. P. 9150–9162.
8. Li G., Wang L., Shi F. et al. Cortical thickness and surface area in neonates at high risk for schizophrenia // *Brain struct. funct.* 2016. Vol. 221, № 1. P. 447–461.
9. Nie J., Li G., Shen D. Development of cortical anatomical properties from early childhood to early adulthood // *Neuroimage*. 2013. Vol. 76. P. 216–224.
10. Oertel-Knöchel V., Reuter J., Reinke B. et al. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders // *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 174. P. 627–635.
11. Panizzon M.S., Fennema-Notestine C., Kubarych T.S. et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness // *Neuroimage*. 2012. Vol. 60, № 3. P. 1686–1695.
12. Panizzon M.S., Fennema-Notestine C., Eyler L.T. et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness // *Cerebral Cortex*. 2009. Vol. 19. P. 2728–2735.
13. Ridgway G.R., Lehmann M., Barnes J. et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness // *Neurology*. 2012. Vol. 79, № 1. P. 80–84.
14. Tsekhmistrenko T.A., Chernykh N.A. Developmental characteristics of the microstructure of layer V of the frontal cortex in humans // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2013. Vol. 43, № 5. P. 582–586.

Поступила в редакцию 19.12.2016  
Получена после доработки 16.02.2017

## CHANGES OF THE THICKNESS OF HUMAN BRAIN PREFRONTAL CORTEX FROM BIRTH TO 20 YEARS

*T.A. Tsekhmistrenko<sup>1</sup>, D.K. Obukhov<sup>2</sup>*

Using the histological techniques, computer morphometry and statistical analysis, age changes of prefrontal cortex thickness (PCT) were studied in the apical portions of gyri in areas 8, 10, 44, 45 and 32/10 in left human cerebral hemispheres of 121 individual aged from birth to 20 years with annual intervals. It was found that in the newborns PCT was the greatest in areas 10 and 44 and the smallest — in 45. From birth up to 20 years the greatest velocity of PCT growth was observed in areas 10 and 45, and the smallest — in area 44. The significant increase in PCT average group values was observed during the 1st year of

life in all the areas explored, by 2 years — in areas 10 and 45, by 3 years — in areas 8, 32/10, and 44, by 6 years — in areas 8, 10 and 45, by 7 years — in areas 32/10 and 44. The tendency for PCT increase at the superior lateral surface of a frontal lobe until 10–12 years was demonstrated. The results obtained demonstrate that if PCT is used as a diagnostic parameter or a functionally significant marker during the study of brain in children and teenagers, it is necessary to take into consideration the age-related peculiarities of its increase as well as specificity of rate of its development in various cortical fields.

**Key words:** *brain, prefrontal cortex, cortical thickness, cerebral cortex development, human postnatal ontogenesis*

<sup>1</sup> Department of Human Anatomy, Russian University of People's Friendship, Moscow; <sup>2</sup> Department of Cytology and Histology, St.Petersburg State University