

Т. А. Цехмистренко^{1,2} и Н. А. Черных¹

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОСТРУКТУРЫ СЛОЯ V КОРЫ ЛОБНОЙ ДОЛИ БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

¹ Кафедра анатомии человека (зав. — проф. В. И. Козлов), Российский университет дружбы народов; ² лаборатория функциональной морфологии (зав. — проф. В. П. Рыбаков), Институт возрастной физиологии РАО, Москва

С помощью гистологических методик и компьютерной морфометрии в полях 8, 10 и подполе 32/10 лобной области коры левых полушарий большого мозга 103 человек от рождения до 20 лет изучали возрастные особенности микроструктуры слоя V, измеряли площади профильных полей пирамидных нейронов, толщину радиарных волокон и их пучков и расстояние между пучками. В развитии слоя V фронтальной коры выделены этапы: от рождения до 1 года, от 1–2 лет до 5–6 лет, от 6–7 до 9 лет, от 9–10 до 16–18 лет. На каждом из них отмечается комплекс микроструктурных изменений, связанных с усложнением системы трансталамических и иных взаимодействий фронтальной коры с другими корковыми и подкорковыми образованиями.

Ключевые слова: кора головного мозга, лобная область, слой V, микроструктура, постнатальный онтогенез

Известно, что лобная область коры, имея прямые и опосредованные связи практически со всеми корковыми формациями полушарий большого мозга, играет ведущую роль в планировании, организации и регуляции наиболее сложных форм поведения [5, 10]. Известно также, что глубокие слои коры, в первую очередь слой V, обеспечивают связи коры с подкорковыми структурами [4]. Различные зоны фронтальной коры у человека по-разному включены в распределенные сети функциональных систем мозга с участием промежуточного мозга, мозжечка, подкорковых и стволовых центров [6, 15]. Именно система активно функционирующих связей определяет специфику созревания различных корковых полей и этапность их формирования в онтогенезе, тем не менее, региональные особенности постнатальных структурных преобразований слоя V лобной области коры до сих пор изучены недостаточно.

Цель данного исследования — изучение особенностей постнатальных микроструктурных преобразований слоя V лобной коры у человека.

Материал и методы. Исследованы кусочки коры левых полушарий большого мозга взятые у трупов 103 людей обоего пола в возрасте от рождения до 20 лет, погибших насильственной смертью без травм мозга. Кусочки вырезали на латеральной поверхности в области глазодвигательного поля 8 и интегративного поля 10, а также на медиальной

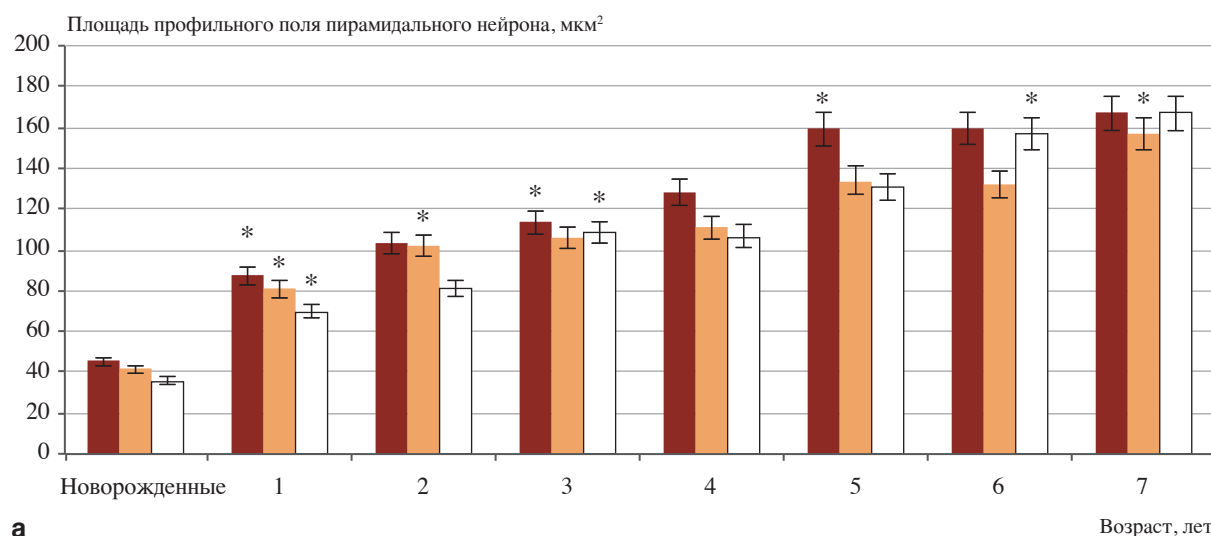
поверхности в подполе 32/10, тесно контактирующем с лимбической долей и имеющем отношение к регуляции эмоционального поведения [13, 14]. Материал исследования был сгруппирован с годовыми интервалами; каждая возрастная группа включала не менее 3 человек. Кусочки мозга фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в этаноле возрастающей концентрации и заливали в парафин и целлоидин. Фронтальные парафиновые срезы толщиной 10 мкм окрашивали крезоловым фиолетовым по Нисслю, импрегнировали нитратом серебра по методу Петерса в модификации [1]. Часть материала в кусочках импрегнировали нитратом серебра по методу Гольджи, с целлоидиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 100 мкм и заключали в бальзам. Компьютерный морфометрический анализ с помощью программы Image-Tools (National Institutes of Health, США) включал измерение площади профильных полей (ППП) пирамидных нейронов (ПН) слоя V в изучаемых полях, (по 250 нейронов на возрастную группу). Для изучения возрастной динамики ППП ПН подразделяли на размерные классы в соответствии с классификацией [2]. На уровне подполя коры V¹ измеряли толщину, или диаметр, пучков радиарных волокон (ПРВ) и расстояние между ними. Обработку данных морфометрии осуществляли с помощью компьютерных программ Image-Tools и Biotest с использованием t-критерия Стьюдента для выборок с неравным числом наблюдений.

Результаты исследования. Изучение размеров ПН в слое V позволило установить, что у новорожденных все нейроны относятся к классу сверхмалых, из которых около 70% — с ППП от 30 до 60 мкм². В среднем ППП составляет в поле 8

Сведения об авторах:

Цехмистренко Татьяна Александровна (e-mail: anatomy@med.rudn.ru), кафедра анатомии человека, Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Черных Николай Александрович (e-mail: anatomy@med.rudn.ru), лаборатория функциональной морфологии, Институт возрастной физиологии РАО, 119121 Москва, ул. Погодинская, 8



■ Поле 8 ■ Поле 10 □ Подполе 32/10

Изменение размеров пирамидных нейронов в слое V коры лобной области большого мозга человека от рождения до 7 лет (а) и от 8 до 20 лет (б).

Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки; звездочки — различия по сравнению с предыдущими возрастными группами значимы при $P < 0,05$.

46 ± 6 мкм², в поле 10 — 42 ± 8 мкм², в подполе 32/10 — 36 ± 7 мкм². На 1-м году жизни значимое увеличение ППП ПН в 1,5–1,9 раза наблюдается к 6 и особенно к 8–9 мес. К концу 1-го года жизни их ППП во всех полях возрастает в среднем в 2,1–2,4 раза по сравнению с таковым у новорожденных (рисунок). Более 50% ПН имеют размеры от 50 до 90 мкм², около 40% — относятся к классу малых.

К 2–3 годам во всех полях ППП ПН увеличивается в 1,3–1,6 раза по сравнению с таковым у годовалых детей. К 5 годам в полях на латераль-

ной поверхности полушарий этот показатель возрастает в 1,3–1,4 раза, к 6 годам — на медиальной поверхности в 1,4 раза по сравнению с таковым в 2–3 года. Наконец, к 7 годам в поле 10 ППП ПН увеличивается еще в 1,2 раза по сравнению с таковыми у 5-летних детей, после чего размеры ПН стабилизируются. Более детальный анализ показал, что к 5–7 годам ПН слоя V относятся к 3 размерным классам, варьируя от 60 до 240 мкм², к 9–11 годам — к 4 (от 60 до 300 мкм²). Нейроны наиболее крупных размеров (более 300 мкм²)

**Возрастные изменения толщины пучков радиарных волокон и расстояний между ними
в V слое лобной коры большого мозга человека ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, мкм)**

Возраст (лет)	Поле 10		Подполе 32/10		Поле 8	
	Толщина пучков	Расстояние между пучками	Толщина пучков	Расстояние между пучками	Толщина пучков	Расстояние между пучками
Новорожденные	3,9±0,3	17,3±1,1	5,20±0,20	19,8±1,2	5,6±0,3	22,4±1,6
1	6,3±0,4*	20,5±1,8	8,3±0,5*	36,1±1,3*	9,2±0,6*	32,9±2,3*
2	8,7±0,5*	28,5±1,7*	9,8±0,6	44,2±2,4**	8,9±0,8	40,6±2,7**
3	7,8±0,9	33,5±2,0	10,8±0,8**	40,9±1,9	9,5±0,8	43,4±2,1
4	7,1±0,9	38,0±2,0	10,2±0,7	42,1±1,9	9,8±0,7	47,5±2,5
5	8,3±0,8	41,1±1,9**	10,1±0,6	45,1±2,0	10,9±1,2	49,6±2,9
6	9,1±0,7	40,7±2,1	9,9±0,6	43,9±1,9	12,5±0,9**	52±4
7	8,3±0,9	42,3±1,6	10,1±0,6	45,7±1,7	12,0±0,5	49,3±2,3
8	9,3±0,8	45,8±1,7	10,7±0,8	48,9±1,4	11,6±1,0	58,3±2,6**
9	11,6±1,0*	48,3±2,1	14,3±0,7**	49,6±1,5	13,1±1,1	53±3
10	10,5±0,9	49,0±2,2	14,2±0,7	52,2±1,9**	12,8±0,8	55±4
11	11,3±1,0	50,0±2,0	13,0±1,1	53,9±2,7	11,8±1,2	54±4
12	11,7±1,2	56,8±2,2**	13,3±1,1	57,0±2,3	12,8±1,3	55±3
13	11,9±0,8	53,6±2,1	13,4±0,6	57,2±2,9	13,6±1,1	52,5±2,8
14	10,7±1,4	55,1±2,6	14,0±0,7	54,9±2,4	12,6±1,5	56±4
15	12,2±1,2	55,5±2,3	12,9±0,7	58,0±2,6	13,0±1,2	56±3
16	11,6±1,0	52,3±2,9	14,2±0,7	58,2±3,0	13,2±1,6	54±4
17	12,0±1,1	47±3	13,9±1,1	58,8±3,8	12,6±1,3	49±5
18	11,1±1,4	53±4	13,2±0,9	60,7±3,6	12,6±1,2	55±4
19	11,7±1,5	51±4	14,1±0,8	59,7±2,7	13,1±1,3	55±4
20	11,5±1,2	52±3	13,8±1,1	58,2±3,2	13,6±1,3	55±4

Различия значимы: * по сравнению с новорожденными; ** по сравнению с предыдущими возрастными группами при $P < 0,05$.

обнаруживаются только в юношеском возрасте (к 16–18 годам).

Изучение возрастных преобразований дендритных арборизаций ПН слоя V показало, что интенсивное удлинение и утолщение их апикальных дендритов наблюдается от рождения до 2–3 лет. Боковые арборизации проксимального отдела основного дендритного ствола достигают к 5–7 годам третьего – четвертого порядков ветвления и имеют часто асимметричное расположение. К 5–6 годам активно формируются боковые и специфически ориентированные базальные дендритные комплексы до третьего – четвертого порядка ветвления и более. Удлинение и усложнение дендритов происходит до 8–10 лет, хотя тенденция к нарастанию густоты ветвлений (вплоть до шестого – девятого порядков) сохраняется до 16–18 лет.

Нами также проанализирована динамика возрастных изменений толщины ПРВ и расстояния между ними на уровне подслоя V¹ (таблица). На 1-м году жизни большинство радиарных волокон обнаруживается преимущественно в глубоких

citoархитектонических слоях, в составе каждого ПРВ до слоя III доходят не более 2–4 волокон. У новорожденных на срезах, импрегнированных нитратом серебра по Петерсу, ПРВ, располагающиеся между отдельными колонками нейронов, выражены слабо и включают 2–5 тонких и рыхло расположенных волокон, продолжающихся до подслоя V¹ – слоя IV. К 6–9 мес ПРВ на уровне подслоя V¹ включают до 4–7 волокон, а к концу 1-го года — до 8–9 волокон. Во всех исследованных полях утолщение ПРВ отмечается к 1-му году в 1,6 раза по сравнению с таковыми у новорожденных. В поле 8 толщина ПРВ увеличивается к 6 годам в 1,4 раза по сравнению с этими показателями у годовалых детей, после чего стабилизируется.

В поле 10 и подполе 32/10 увеличение толщины ПРВ идет более энергично, чем в поле 8: к 2–3 годам в 1,3–1,4 раза по сравнению с 1 годом и к 9 годам в 1,3 раза по сравнению с 2–3 годами. В период от 1 до 6–9 лет наблюдается увеличение разнообразия пучков по диаметру составляющих

их радиарных волокон, нарастает плотность расположения волокон в пучках. В поле 10 утолщение отдельных радиарных волокон в составе пучков отмечается также к 10–12 годам. К 12–13 годам диапазон вариабельности толщины ПРВ составляет от 4,1 до 22,6 мкм. Нарастание толщины ПРВ с возрастом сопровождается усложнением сети горизонтальных и косых волокон, особенно отчетливо выраженным на уровне подслоя V^1 к 5–6 годам и на уровне подслоя V^2 — к 14–16 годам. После 9 лет различия между полями по толщине ПРВ нивелируются. Значимых различий между полями по толщине ПРВ на уровне подслоя V^1 в юношеском возрасте нами не обнаружено. Однако ПРВ в поле 10 отличаются более тонкими волокнами и более плотным их расположением, чем в подполе 32/10 и поле 8.

В течение первых 2 лет жизни расстояние между ПРВ возрастает наибольшими темпами в подполе 32/10 (в 2,2 раза) и в поле 8 (в 1,8 раза), более медленным темпом — в поле 10 (в 1,6 раза). Нарастание этого показателя завершается в поле 8 к 8 годам, в подполе 32/10 — к 10 годам, в поле 10 — только к 12 годам. После 12 лет в поле 10 расстояние между ПРВ варьирует от 40 до 70 мкм, однако ПРВ располагаются в этих полях более близко друг к другу, чем в других полях, что особенно заметно после 16 лет.

Обсуждение полученных данных. Темпы роста нейронов в различных полях лобной области коры большого мозга человека неодинаковы: к 2 годам по величине ППП отстают нейроны в подполе 32/10 (в 1,2–1,3 раза по сравнению с другими полями); к 5 годам ППП ПН в поле 8 больше в 1,2 раза, чем в поле 10 и подполе 32/10. В 6 лет по величине ППП от других полей (в 1,2 раза) отстает наиболее поздно созревающее в постнатальном онтогенезе поле 10. Значимых среднегрупповых различий ППП ПН между полями после 7 лет не наблюдается. Однако возрастные преобразования продолжают и в более поздние сроки, что позволяет предположить появление качественно новых функциональных возможностей для реализации интегративных процессов с участием ПН наиболее крупноклеточных классов.

Важной характеристикой интегративного потенциала коры являются структурные особенности ее фиброархитектоники [16]. Для изучения возрастных преобразований интерес представляют пучки апикальных и базальных дендритов ПН, а также ПРВ глубоких слоев коры. Известно, что степень развития дендритных арборизаций, протяженность аксонов и развитие их коллате-

ралей коррелируют с размерами тел ПН [12]. Увеличение порядков ветвлений апикальных дендритов к 2–3 годам и ветвлений базальных дендритов к 5–7 годам свидетельствует о нарастании структурной специализации ПН к данному возрасту. Усложнение ветвлений и формирование четкой избирательной направленности в пространственном расположении дендритов к 8–10 годам и позже, вплоть до 16–18 лет, приводят не только к нарастанию полиморфизма, но и, по-видимому, к более тонкой функциональной специализации нейронов, встроенных в локальные нейронные сети [7].

Для фронтальной коры характерен эурадиарный тип распределения радиарных волокон, достигающих до подслоя III^2 [3]. В составе ПРВ, формирующих фиброархитектонику глубоких слоев фронтальной коры, присутствуют корково-корковые, таламо-корковые, корково-таламические, корково-гипоталамические, корково-стволовые и другие корково-подкорковые волокна [9, 11]. Как показали наши исследования, толщина ПРВ и толщина волокон в пучках на уровне слоя V фронтальной коры значимо возрастают, вплоть до 10–12 лет, что, вероятно, напрямую связано с процессами миелинизации волокон в составе пучков [17].

Благодаря усложнению сети внутрикоровых волокон, а также увеличению размеров клеточных групп смешанного гнездового и лестничного типов, расположенных между ПРВ, с возрастом расстояние между последними увеличивается, что косвенно свидетельствует о постнатальном изменении ансамблевой организации коры на уровне подслоя V^1 [8].

Анализ полученных данных свидетельствует о гетерохронном и неоднозначном развитии слоя V в полях фронтальной коры на латеральной и медиальной поверхностях полушарий большого мозга. Однако очевидно, что значимые постнатальные изменения микроструктуры слоя V происходят преимущественно в 1–2 года, в 5–6, 9–10 и 16–18 лет. На каждом из выделенных нами этапов постнатальных преобразований микроструктуры глубоких слоев коры лобной области реализуются специфические по возрастным характеристикам механизмы взаимодействия с другими корковыми и подкорковыми образованиями, в том числе основанные на трансталамических связях. Эта специфика, безусловно, находит отражение у детей, подростков и юношей в интегративных процессах мозга, связанных с произвольной регуляцией поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова А. М. и Степанова С. Б. Модификация метода Петерса применительно к цитологическим исследованиям. Бюл. exper. биол., 1973, т. 75, вып. 4, с. 122–124.
2. Боголепова И. Н., Малофеева Л. И., Оржеховская Н. С. и Белогрудь Т. В. Цитоархитектоническая асимметрия корковых полей и хвостатого ядра мозга человека. В кн.: Функциональная межполушарная асимметрия. М., Научный мир, 2004, с. 191–205.
3. Кононова Е. П. Лобная область. В кн.: Развитие мозга ребенка. Л., Медицина, 1965, с. 174–192.
4. Кононова Е. П., Боголепова И. Н., Минаева В. М. и др. Архитектоника волокон коры большого мозга человека. М., Медицина, 1972.
5. Лурия А. П. Основы нейропсихологии. М., Наука, 1973.
6. Львович А. И. Нисходящие пути коры лобной доли к ядрам сосцевидных тел гипоталамуса при черепно-мозговой травме человека. Морфология, 2000, т. 117, вып. 2, с. 41–45.
7. Цехмистренко Т. А., Васильева В. А. и Шумейко Н. С. Структурные преобразования коры большого мозга и мозжечка человека в постнатальном онтогенезе. В кн.: Развитие и формирование познавательной деятельности ребенка. М., Воронеж, Изд-во НПО «МОДЭК», 2009, с. 9–63.
8. Цехмистренко Т. А., Васильева В. А., Шумейко Н. С. и Вологиров А. С. Количественные изменения фиброархитектоники коры большого мозга человека от рождения до 12 лет. Морфология, 2003, т. 125, вып. 4, с. 14–18.
9. Barbas H. Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol., 1988, v. 276, issue 3, p. 313–467.
10. Chambers C. D., Bellgrove M. A., Gould I. C. et al. Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. J. Neurophysiol., 2007, v. 98, p. 3638–3647.
11. Conturo T. E., Lori N. F., Cull T. S. et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, v. 96, p. 10422–10427.
12. DeFelipe J. and Farinas I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. Prog. Neurobiol., 1992, v. 39, p. 563–607.
13. Groenewegen H. J. and Uylings H. B. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. Prog. Brain Res., 2000, v. 126, p. 3–28.
14. Milad M. R., Vidal-Gonzalez I. and Quirk G. J. Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. Behav. Neurosci., 2004, v. 118, p. 389–394.
15. Mountcastle V. B. Cells and local networks of the neocortex. In: Perceptual Neuroscience. The cerebral cortex. Cambridge, Mass., Harvard Univ. Press, 1998.
16. Selemon L. D. and Goldman-Rakic P. S. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behaviour. J. Neurosci., 1988, v. 8, p. 4049–4068.
17. Yakovlev P. L. and Lecours A. R. The myelogenetic cycles of regional brain maturation of the brain. In: Regional development of the brain in early life. Oxford, Blackwell Scientific, 1967, p. 3–70.

Поступила в редакцию 15.10.2011

Получена после доработки 21.01.2012

AGE-RELATED FEATURES OF THE MICROSTRUCTURE OF LAYER V OF HUMAN FRONTAL LOBE CEREBRAL CORTEX

T. A. Tsekhmistrenko and N. A. Chernykh

Age related peculiarities of the microstructure of areas 8, 10 and subarea 32/10 in layer V of human frontal cerebral cortex were studied in left hemispheres of 103 individuals from birth to 20 years of age using histological methods and computer morphometry. Profile area of pyramidal neurons, radial fiber and fiber bundle thickness, and the distance between bundles were measured. During postnatal development of layer V in frontal cerebral cortex the following stages were distinguished: from a birth till 1 year, from 1–2 years till 5–6 years, from 6–7 till 9 years, from 9–10 years till 16–18 years. In each stage, the complex of microstructural changes was detected that was caused by increasing complexity of a system of transthalamic and other frontal cortex connections with other cortical and subcortical formations.

Key words: *cerebral cortex, frontal lobe, layer V, microstructure, postnatal ontogenesis*

Department of Human Anatomy, Russian University of Peoples' Friendship; Institute of Developmental Physiology, Russian Academy of Education, Moscow

От редакции

В выпуске 6, том 140 за 2011 год в статье Н. М. Ипекчян «Структурные основы тормозной функции эфферентных систем теменной коры» допущена ошибка. На странице 15, в последнем абзаце следует читать: «При этом стремительное увеличение неокортекса у млекопитающих и, в особенности, у приматов совершалось путем расширения его поверхности (умножение основного нейронного модуля) без особых изменений вертикальной организации, о чем свидетельствуют постоянные цифры при подсчете нейронов по вертикали ТАО и сенсомоторной коры у пяти видов млекопитающих: мышь, крыса, кошка, макак и человек [26].» Приносим свои извинения автору.