

## Формирование транзиторных зон в дорсомедиальной и дорсолатеральной неокортикальных областях в раннем развитии человека

А.Е. Прощина, А.С. Харламова, Ю.С. Кривова, О.С. Годовалова, С.В. Савельев

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Резюме. Введение.** В ходе гистогенеза коры головного мозга в стенке полушарий возникают транзиторные зоны, которые исчезают в процессе развития, замещаясь зрелым серым и белым веществом. Работы по изучению раннего кортикогенеза человека фрагментарны, что приводит к различиям в определении сроков формирования этих зон. Целью исследования было охарактеризовать раннюю стратификацию транзиторных зон и уточнить сроки их формирования в дорсолатеральной и дорсомедиальной частях неокортекса на 3–4-м месяце внутриутробного развития человека.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на аутопсийном материале головного мозга 12 эмбрионов и плодов человека на 8–15-й неделях после оплодотворения с помощью гистологического окрашивания серийных срезов по Нисслию, Маллори и гематоксилином и эозином с последующим морфометрическим и статистическим анализом.

**Результаты.** При формировании стенки полушарий и неокортикальной закладки плодов происходит последовательное увеличение числа транзиторных зон. Формирование зон медиальной стенки полушария запаздывает по сравнению с формированием латеральной.

**Заключение.** При формировании транзиторных зон в дорсомедиальной и дорсолатеральной неокортикальных областях существуют региональные гетерохронии, что является одной из возможных причин дифференцировки полей неокортекса и требует отдельного углубленного изучения.

**Ключевые слова:** транзиторные зоны, неокортекс, нейрогенез, кортикогенез, пренатальное развитие человека

**Для корреспонденции:** Александра Евгеньевна Прощина. E-mail: proshchina@yandex.ru

**Для цитирования:** Прощина А.Е., Харламова А.С., Кривова Ю.С., Годовалова О.С., Савельев С.В. Формирование транзиторных зон в дорсомедиальной и дорсолатеральной неокортикальных областях в раннем развитии человека. Клини. эксп. морфология. 2024;13(3):34–41. DOI: 10.31088/SEM2024.13.3.34-41.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 22-15-00172.

Статья поступила 29.11.2023. Получена после рецензирования 09.01.2024. Принята в печать 01.04.2024.

## Delineation of transient zones in dorsolateral and dorsomedial neocortical areas in early human development

A.E. Proshchina, A.S. Kharlamova, Yu. S. Krivova, O.S. Godovalova, S.V. Saveliev

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** Transient zones form during prenatal corticogenesis and disappear and are replaced by mature white and gray matter in postnatal ontogenesis. The growth trajectories of transient zones have not been completely characterized, and quantitative data describing these processes are still scarce. We aimed to describe the hemispheric wall stratification during 3–4 months of intrauterine development and clarify timing of major transient zone formation in dorsolateral and dorsomedial neocortical areas.

**Materials and methods.** We examined 12 autopsy brain samples of human fetuses at postcoital weeks 8–15. Nissl, Mallory trichrome, and haematoxylin and eosin histological preparations were analyzed. Then we performed morphometric and statistical analyses.

**Results.** Consecutive formation and growth of transient zones in hemispheric walls occur during early prenatal development at postcoital weeks 8–15. Nissl, Mallory trichrome, and haematoxylin and eosin histological

preparations were analyzed. In the dorsomedial hemispheric wall, the development of transient zones is delayed compared to that in the dorsolateral one.

**Conclusion.** The formation of transient zones in dorsomedial and dorsolateral hemispheric walls is characterized by regional heterochrony, which could account for neocortical area differentiation and needs further research.

**Keywords:** transient zones, neocortex, neurogenesis, corticogenesis, human prenatal development

**Corresponding author:** Alexandra E. Proshchina. E-mail: proshchina@yandex.ru

**For citation:** Proshchina A.E., Kharlamova A.S., Krivova Yu.S., Godovalova O.S., Saveliev S.V. Delineation of transient zones in dorsolateral and dorsomedial neocortical areas in early human development. *Clin. exp. morphology.* 2024;13(3):34–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.34-41.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00172.

**Received** 29.11.2023. **Received in revised form** 09.01.2024. **Accepted** 01.04.2024.

## Введение

Во время пренатального кортикогенеза в стенках полушарий переднего мозга существуют транзиторные зоны (ТЗ). В этих зонах проходят основные морфогенетические процессы. Впоследствии ТЗ исчезают и заменяются зрелым серым и белым веществом [1–5].

За счет ТЗ стенка полушарий переднего мозга плодов обладает выраженной стратификацией. В настоящее время согласно эмбриологической терминологии выделяют следующие основные зоны: вентрикулярную (*zona ventricularis*, *matrix germinalis*, ВЗ), субвентрикулярную (*zona subventricularis*, СВЗ), интрамедиальную (*zona intermedia*, ИЗ), кортикальную пластинку (*lamina corticalis*, КП) и маргинальную (*zona marginalis*, МЗ) [6–8]. Наряду с этим дополнительно выделяют зону, лежащую под КП, – субпластинку (подкорковую пластинку) (*zona sublaminae*, СП), а в МЗ отдельно определяют субпиальный гранулярный (зернистый) слой (*stratum granulare subpiale*, СГС) [7]. СВЗ подразделяют на внутреннюю зону (*zona subventricularis interna*) и внешнюю зону (*zona subventricularis externa*). Кроме этого, на самых ранних этапах развития введен отдельный термин предпластинка (*prelamina*, ПП) – примордиальный плексиморфный слой над ВЗ [8].

Основная проблема в изучении ТЗ связана с тем, что большая часть новых данных получена на грызунах [3]. Очевидно, что существует целый ряд важных отличий в развитии коры головного мозга грызунов и человека [9]. Исследования кортикогенеза человека проводятся небольшим числом научных групп на ограниченном материале. Траектории роста ТЗ у человека полностью не охарактеризованы, и количественные данные, описывающие эти процессы, все еще фрагментарны [4].

Целью исследования было охарактеризовать раннюю стратификацию ТЗ и уточнить сроки их формирования в дорсолатеральной и дорсомедиальной частях неокортекса на 3–4-м месяце внутриутробного развития человека.

## Материалы и методы

Работа выполнена на аутопсийном материале головного мозга 12 эмбрионов и плодов человека 8–15 недель после оплодотворения из коллекции лаборатории

развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского [10]. Материал собран после хирургических плановых аборт и прерывания беременности по медицинским показаниям. Работа одобрена локальным этическим комитетом НИИ морфологии человека (№ 3, 17.01.2006, № 33(9), 07.02.2022). Возраст эмбрионов и плодов оценивали на основании анамнеза (дата последней менструации, протоколы ультразвукового исследования), а затем уточняли по весу/росту и теменно-копчиковой длине в соответствии с таблицами определения возраста для эмбриональной [11] и фетальной [12] стадий.

В зависимости от возраста плодов получали гистологические препараты головы целиком, всего мозга или только одного из полушарий. Образцы фиксировали в 4% кислом или забуференном формалине (рН 7,4). Серийные парафиновые срезы толщиной 10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори или крезоловым фиолетовым по Нисслию для обзора цитохимии.

Полученные препараты сканировали при помощи модифицированного комплекса МЕКОС-Ц2 («МЕКОС», Россия) на базе микроскопа Zeiss Axio Imager 1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении объектива ×20.

Рассмотрены строение и особенности формирования ТЗ в средней части мозга в дорсомедиальной и дорсолатеральной частях формирующейся новой коры на уровне латерального и медиального возвышений латеральных желудочков (*eminentia ventricularis (ganglionaris) medialis et lateralis*), хвостатого ядра (*nucleus caudatus*) и скорлупы (*putamen*). Границы дорсомедиальной неокортикальной области были определены по Филимонову [13]. Границы ТЗ на оцифрованных срезах определяли по двум основным признакам (плотность клеток и полярность ядер) [3].

При помощи инструментов анализа программы Aperio Image Scope v.12.3.3 (2021 Leica Biosystems Imaging, Германия) на отсканированных препаратах срезов мозга четырех плодов (21-я стадия развития по Карнеги, 11-я, 13-я и 15-я неделя после оплодотворения) были проведены измерения ширины стенки

полушария, ВЗ и собственно КП в дорсомедиальной и дорсолатеральной областях. Для каждого срока брали не менее пяти срезов, в которых проводили не меньше 10 измерений отдельно для каждой из структур. Так как абсолютный размер может колебаться от уровня сжатия в зависимости от сохранности материала и способа проводки, подсчитывали соотношения средних величин указанных показателей друг к другу.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10 (Statsoft, США). Для анализа ширины слоев и их соотношений использовали непараметрический тест ANOVA Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением средних рангов. Непараметрический тест Уилкоксона для парных данных был использован для сравнения величин в одном и том же образце. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## Результаты

На 20-й стадии по Карнеги (49 дней после оплодотворения) латеральную стенку полушарий составляют три четко различимые зоны: на границе с желудочком расположена густоклеточная ВЗ, затем идет более разреженная клеточная зона ПП, третья зона практически не содержит клеточных ядер. В медиальной стенке на этом сроке можно выявить только две зоны: пролиферативную и нейромезенхимы.

Однако уже на 21-й стадии по Карнеги (50–52 дня после оплодотворения) начинается процесс первичного обособления КП. В дорсомедиальной части стенки полушария исследованной области выражены только три зоны (рис. 1 А, В): ВЗ, ПП и зона нейромезенхимы, тогда как в дорсолатеральной части уже можно выделить характерную структуру, организованную в пять ТЗ (рис. 1 С). Нижнюю часть стенки полушария, граничащую с полостью желудочка, образует ВЗ, в которой плотно расположены тела клеток; выше находится более разреженная СВЗ. Далее выявляется бедная клеточными элементами ИЗ. Процесс формирования КП начинается в вентролатеральной части полушарий. Цитоархитектоника корковой закладки на этом сроке довольно проста и состоит из двух выраженных слоев клеток. Над ИЗ зоной располагается собственно недифференцированная КП, а над ней хорошо различим краевой слой – светлая МЗ. На этом сроке развития ширина закладки КП меньше ширины ВЗ (табл. 1). Дорсомедиальная часть стенки полушария уже, чем дорсолатеральная, на всем протяжении исследованной области ( $p=0,0003$ ).

Период формирования КП продолжается на 11-й неделе после оплодотворения. В областях формирования неокортекса ВЗ, СВЗ, ИЗ, КП и МЗ выявлены как в дорсомедиальной, так и в дорсолатеральной частях стенок полушарий (рис. 1 В, С). Ширина КП была значительно больше, чем ВЗ (табл. 1) ( $p=0,005$ ). По сравнению с плодами на 21-й стадии Карнеги ширина стенок увеличилась в 1,5–2 раза. В этот период в латеральной

стенке уже видно разделение СВЗ на две подзоны – разреженную внешнюю и плотную внутреннюю части. Над СВЗ лежит довольно широкий малоклеточный участок ИЗ.

Начиная с 11-й недели после оплодотворения в неокортексе выявлена первичная дифференцировка КП.

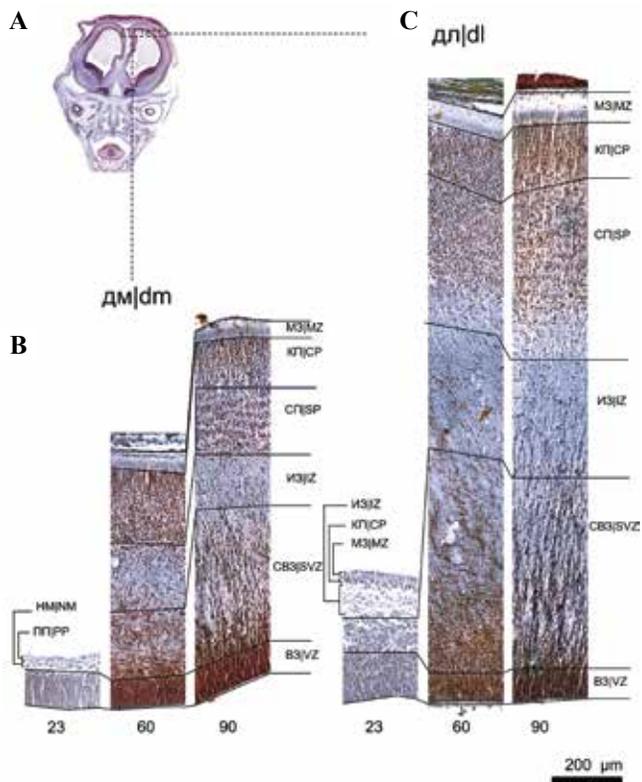


Рис. 1. Формирование основных транзиторных зон стенки больших полушарий у плодов 23, 60 и 90 мм теменно-копчиковой длины.

А – корональный срез через голову плода 60 мм, выделены участки, показанные на слайдах В и С; В – участок дорсомедиальной стенки (дм), С – участок дорсолатеральной стенки (дл). Окраска по Маллори. Изображения в более высоком разрешении можно посмотреть на сайте <https://brainmorphology.science/ru/>  
ПП – предпластинка, НМ – нейромезенхима, ВЗ – вентрикулярная зона, СВЗ – субвентрикулярная зона, ИЗ – интермедиальная зона, СП – субпластинка, КП – кортикальная пластинка, МЗ – маргинальная зона

Fig. 1. The formation of main transient zones of hemispheric walls in the fetal brains of 23, 60, and 90 mm crown-rump length.

А – schematic presentation of the section level on coronal sections through the head of the fetus 60 mm (unscaled), the areas shown in slides B and C are marked with rectangles; В – sections of the dorsomedial wall (dm); С – sections of the dorsolateral wall (dl). Mallory stain. High-resolution section images are at <https://brainmorphology.science/>  
PP – preplate, NM – neuromesenchyme, VZ – ventricular zone, SVZ – subventricular zone, IZ – intermediate zone, SP – subplate, CP – cortical plate, MZ – marginal zone

Таблица 1 | Table 1

**Ширина (мкм) основных транзитных зон в дорсомедиальной и дорсолатеральной частях стенки полушарий. Me (Q1–Q3) | The thickness (μm) of main transient zones in dorsomedial and dorsolateral hemispheric walls. Me (Q1–Q3)**

	23 мм   23 mm	60 мм   60 mm	90 мм   90 mm	115 мм   115 mm	Тест Краскела–Уоллеса, p   Kruskal–Wallis test, p
Сдм   Cdm	175 (144–192) <b>d</b>	578 (550–740)	412 (412–937)	1557 (1488–1595) <b>a</b>	0,006
Сдл   Wdl	236 (207–258) <b>d</b>	1085 (1082–1088) <b>d</b>	1487 (1445–1492)	3085 (2822–3127) <b>a, b</b>	0,001
ВЗдм   VZdm	101 (82–112)	103 (90–110)	67,5 (65–67,5) <b>d</b>	116 (95–148) <b>c</b>	0,05
ВЗдл   VZdl	128 (87–157)	102,5 (100–142)	80 (80–103)	100 (93–118)	0,35
КПдм   CPdm	0 <b>b</b>	198 (190–208) <b>a</b>	113 (103–175)	245 (230–270)	0,006
КПдл   CPdl	39 (36–44) <b>d</b>	315 (313–320)	148 (140–155) <b>d</b>	383 (338–395) <b>a, c</b>	0,002

\* различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) при множественных сравнениях значений p (выделены жирным шрифтом) у обозначенных плодов по сравнению с: a – плод, ТКД – 23 мм, b – 60 мм, c – 90 мм, d – 115 мм; ТКД – теменно-копчиковая длина, дм – дорсомедиальная, дл – дорсолатеральная, С – стенка полушария, ВЗ – желудочковая зона, КП – кортикальная пластинка

\* the differences are statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) in the Multiple Comparisons p values (bold) in designated fetuses compared to: a – fetus, CRL – 23 mm, b – 60 mm, c – 90 mm, d – 115 mm; CRL – crown-rump length, dm – dorsomedial, dl – dorsolateral, W – hemispheric wall, VZ – ventricular zone, CP – cortical plate

В вентролатеральной части КП началось разделение на два слоя с более плотным расположением клеток в верхнем слое и более разреженным в нижнем. Верхний слой был уже нижнего. Однако такое расслоение еще не было обнаружено в дорсолатеральной и дорсомедиальной частях стенок полушарий (рис. 1 В, С). Дорсомедиальная часть была значительно уже дорсолатеральной ( $p=0,04$ ), в то время как ширина ВЗ в них существенно не различалась (рис. 1). На этом сроке развития в МЗ наблюдалось появление СГС, состоящего из мелких клеток. Прежде всего, он появляется на вентролатеральной поверхности головного мозга плода, в области сильвиевой ямки (будущая островковая кора).

В течение 12–15-й недель после оплодотворения процессы, описанные выше, продолжались, и стало возможным четко идентифицировать полосу тангенциально ориентированных волокон, растущих в СВЗ, которая делит ее на внутренний (ближе к ВЗ) и внешний подслои в вентролатеральной части стенки полушария. В латеральной части СП на 13-й неделе после оплодотворения выявлено разделение на два подслоя с более плотным расположением клеток в верхнем слое (ближе к КП) и с более разреженным в нижнем.

Четкие границы наблюдались между подслоями СВЗ и между внешним слоем СВЗ и ИЗ из-за роста волокон на 14-й неделе после оплодотворения. Самыми широкими зонами стенки полушария были СВЗ, ИЗ и СП. В пределах данных зон прослежены

радиальные и тангенциальные пути миграции. КП на этом сроке состоит из плотных вертикальных рядов нейробластов. В СП и КП становятся хорошо видны колонки радиальной миграции нейробластов. В течение 14–15-й недель после оплодотворения выявлено дальнейшее врастание волокон в СВЗ и заметное увеличение ширины СП.

Ширина стенок полушарий увеличивалась с возрастом, но это увеличение происходило неравномерно. Дорсолатеральная часть стенки в период формирования неокортекса была шире дорсомедиальной на всех изученных периодах развития (табл. 1).

Средняя ширина ВЗ на сроке 11–15 недель после оплодотворения в дорсомедиальной и дорсолатеральной частях достоверно не отличалась, в то время как КП была в 1,5–2 раза шире в дорсолатеральной части по сравнению с дорсомедиальной. Кроме этого наблюдалось значительное увеличение ширины дорсолатеральной части стенки полушария в процессе развития с 8-й до 15-ю неделю после оплодотворения ( $p=0,0008$ ). Это сопровождалось уменьшением ширины ВЗ и увеличением КП ( $p=0,0016$ ). Таким образом, в конце эмбрионального – начале раннеплодного периодов развития отношение ширины ВЗ к КП в дорсолатеральной части уменьшалось ( $p=0,005$ ). Ширина дорсомедиальной части стенки полушария увеличивалась ( $p=0,006$ ). Однако тут изменения, происходящие в ВЗ и КП, были менее выражены и соотношение их толщины существенно не изменялось (табл. 2).

Соотношение основных транзиторных зон в дорсомедиальной и дорсолатеральной стенках полушарий. Ме (Q1–Q3) |  
The ratio of the main transient zones in the dorsomedial and dorsolateral hemispheric walls. Me (Q1–Q3)

	23 мм   23 mm	60 мм   60 mm	90 мм   90 mm	115 мм   115 mm	Тест Краскела–Уоллеса, p   Kruskal–Wallis test, p
Сдм/Сдл   Wdm/Wdl	0,74 (0,7–0,8)	0,53 (0,52–0,67)	0,29 (0,26–0,75)	0,51 (0,49–0,6)	0,115
ВЗдм/ВЗдл   VZdm/VZdl	0,71 (0,58–1,28)	1 (0,76–1,07)	0,75 (0,63–0,84)	1,06 (0,96–1,55)	0,252
КПдм/КПдл   CPdm/CPdl	0 <b>c</b>	0,63 (0,61–0,65)	0,83 (0,66–1,06)	0,67 (0,59–0,68)	0,024
ВЗдм/КПдм   VZdm/CPdm	N	0,51 (0,45–0,56)	0,6 (0,57–0,66)	0,49 (0,39–0,55)	0,492
ВЗдл/КПдл   VZdl/CPdl	3,18 (2,4–4,12) <b>d</b>	0,32 (0,3–0,44)	0,57 (0,54–0,75)	0,27 (0,26–0,29) <b>a</b>	0,005
ВЗдм/Сдм   VZdm/Wdm	0,58 (0,57–0,58) <b>d</b>	0,162 (0,15–0,19)	0,16 (0,11–0,17)	0,09 (0,06–0,13) <b>a</b>	0,025
ВЗдл/Сдл   VZdl/Wdl	0,6 (0,35–0,68) <b>d</b>	0,09 (0,09–0,13) <b>d</b>	0,07 (0,06–0,08)	0,03 (0,03–0,04) <b>a, b</b>	0,019
КПдм/Сдм   CPdm/Wdm	0 <b>b</b>	0,32 (0,32–0,34) <b>a</b>	0,22 (0,17–0,25)	0,16 (0,15–0,17)	0,004
КПдл/Сдл   CPdl/Wdl	0,15 (0,15–0,21)	0,292 (0,29–0,29) <b>c</b>	0,1 (0,1–0,1) <b>b</b>	0,12 (0,1–0,13)	0,001

\* различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) при множественных сравнениях значений p (выделены жирным шрифтом) у обозначенных плодов по сравнению с: a – плод, ТКД – 23 мм, b – 60 мм, c – 90 мм, d – 115 мм; ТКД – теменно-копчиковая длина, дм – дорсомедиальная, дл – дорсолатеральная, С – стенка полушария, ВЗ – желудочковая зона, КП – кортикальная пластинка

\* the differences are statistically significant ( $p \leq 0,05$ ) in the Multiple Comparisons p values (bold) in designated fetuses compared to: a – fetus, CRL – 23 mm, b – 60 mm, c – 90 mm, d – 115 mm; CRL – crown-rump length, dm – dorsomedial, dl – dorsolateral, W – hemispheric wall, VZ – ventricular zone, CP – cortical plate

## Обсуждение

*Гистологическое описание.* В работе Г.И. Полякова [2] изучаемый период относится к раннему формированию неокортекса. Этот период характеризуется процессами миграции и консолидации КП.

В целом, полученные нами результаты согласуются с данными других исследований раннего развития мозга человека [1–3, 14, 15]. Первоначально зачаток переднего мозга состоит из делящихся нейроэпителиальных клеток. Эти пролиферирующие клетки образуют ВЗ [3, 8]. Ранняя пролиферация увеличивает площадь поверхности и ширину ВЗ [3, 16]. После начала нейрогенеза на границе ВЗ начинают появляться делящиеся клетки. Накопление этих промежуточных или базальных предшественников создает отчетливое новое отделение над ВЗ – СВЗ [8]. Многие специалисты предполагают, что СВЗ появляется только после начала формирования КП, однако последние сообщения указывают на то, что СВЗ возникает несколько раньше [3]. На наших препаратах как КП, так и СВЗ можно было отчетливо идентифицировать в латеральной стенке полушарий эмбрионов уже на 21-й стадии по Карнеги, при этом границы СВЗ

вдоль стенки простирались немного дальше КП, что подтверждает эту точку зрения. ВЗ и СВЗ считаются основными пролиферативными зонами стенки головного мозга плода [3, 16]. На более поздних стадиях развития (по прошествии 10 недель после оплодотворения) полоса тангенциально ориентированных волокон делит СВЗ на внутренний и внешний подслои.

Формирование новой коры головного мозга млекопитающих начинается с образования примордиального плексиморфного слоя – предпластинки над ВЗ. ПП состоит из тангенциально расположенных афферентных и эфферентных волокон и тел нейронов, в том числе клеток Кахалы–Ретциуса [3]. Тела нейроэпителиальных клеток простираются вплоть до оболочек, пока первые нейробласты не вторгаются тангенциально, непосредственно под поверхность, чтобы инициировать формирование ПП, поэтому в современной терминологии словосочетание «маргинальная зона» не используется до начала формирования КП [3, 8]. Этот термин теперь предлагается применять только для обозначения части бывшей ПП, которая лежит над формирующейся КП и позже становится слоем 1 зрелой коры [3, 14].

Непосредственно КП представляет собой компактный, четко очерченный слой. Сначала КП появляется в латеральной области стенки полушария (в области сильвиевой ямки) [2, 14]. На наших препаратах КП четко определялась в латеральной стенке полушарий уже на 21-й стадии, что соответствует некоторым данным литературы [16].

В ранних номенклатурах нейронный компартмент СП между КП и ИЗ не выделялся (несмотря на то, что он был описан ранее, в том числе в 1937 году Г.И. Поляковым [2]). Однако эта зона была вновь открыта сначала у людей, а затем и у обезьян. СП играет ключевую роль в развитии нервной системы как «зона ожидания» для растущих корковых афферентов [3, 5]. На ранних стадиях развития переднего мозга человека при гистологическом исследовании четко отделить СП от ИЗ невозможно, поэтому в нашем исследовании СП определена как зона «деконденсации» нижнего слоя КП согласно Г.И. Полякову [2]. Первые признаки появления СП на гистологических препаратах выявлены в начале 11-й недели после оплодотворения в виде разрежения клеток КП в вентролатеральной области. В дорсолатеральной части стенки СП обнаружена на 12-й неделе после оплодотворения, а в дорсомедиальной начиная только с 13–14-й. Согласно I. Kostović et al. [14], на ранних стадиях (8–12,5 недели после оплодотворения) СП следует определять как преисбуластинку. По этим данным, в латеральном неокортексе СП демонстрирует изменения в ламинарной организации на протяжении всего внутриутробного развития плода: СП представляет собой монослой в ранний период внутриутробного развития, затем она претерпевает трансформацию в двухслойную структуру между 13-й и 15-й неделями [17]. Тем не менее S.L. Ding et al. [18] не обнаружили никаких свидетельств существования подслоев СП на сроке 17 недель после оплодотворения. С помощью только гистологических методов в нашем исследовании разделение СП на два подслоя было обнаружено на 13-й неделе после оплодотворения.

*Морфометрический анализ.* Прямое измерение стенки полушария и ширины каждого из его компонентов может привести к большим различиям в значениях из-за индивидуальных различий и разницы в обработке гистологическими методами [19]. Однако полученные нами данные по абсолютным значениям ТЗ хорошо согласуются с другими данными литературы. В частности, данные о ширине стенок полушарий, ВЗ и КП у плодов 60 мм (начало 11-й недели после оплодотворения) согласуются с измерениями W. His [1]. Принимая во внимание различия в возрасте и размерах эмбрионов и плодов, полученные данные у плодов на 8-й и 15-й неделе после оплодотворения также согласуются с этим исследованием. Однако у плода на 13-й неделе после оплодотворения абсолютные значения измеренных структур сильно отклоняются, что, как предполагается, связано с различными протоколами обработки или индивидуальной вариативностью, поскольку общая

картина распределения ТЗ соответствовала характеристике для этого возраста согласно данным литературы (рис. 1 В, С). Следовательно, изучение относительных параметров становится особенно важным.

Согласно полученным результатам, на 3–4-м месяце внутриутробного развития человека наблюдается последовательное возрастание количества ТЗ, сопровождающееся увеличением ширины стенок полушарий и КП, в то время как ширина ВЗ уменьшается. Данные об увеличении ширины стенки полушария с возрастом плодов в целом совпадают с результатами работы M. Terashima et al. [15] о трехкратном увеличении относительной толщины КП от 21-й стадии Карнеги до 12-й недели после оплодотворения.

В результате нашего исследования было показано, что формирование ТЗ новой коры на 3–4-м месяце развития имеет значительные региональные гетерохронии, представляющие собой различия в скорости формирования дорсолатеральной и дорсомедиальной частей. Формирование дорсомедиальной части значительно задерживается по сравнению с дорсолатеральной. На это было указано еще в работе Г.И. Полякова (радиальный принцип в раннем развитии коры), но, к сожалению, он не проводил никаких специальных морфометрических измерений [2]. В работе M. Terashima et al. [15] также не проводилось региональных исследований формирования коры головного мозга. До настоящего времени региональные гетерохронии в формировании ТЗ не были количественно описаны.

В целом, ширина КП в течение 8–15-й недель после оплодотворения постепенно увеличивается, однако отношение ширины КП к ширине всей стенки уменьшается, так как общая ширина стенки увеличивается более быстрыми темпами. Ширина ВЗ отображает интенсивность клеточной пролиферации. Считается, что ширина ВЗ во время пренатального развития увеличивается с пиком примерно на 23-й неделе после оплодотворения, а затем уменьшается до эпэндимального слоя толщиной всего в одну клетку [4, 14]. Относительный объем пролиферативных зон (ВЗ и СВЗ) заметно уменьшается с 13-й до 25-й недели после оплодотворения, когда интенсивность пролиферации резко снижается. В нашем исследовании показано, что уменьшение толщины ВЗ в дорсомедиальной и дорсолатеральной частях стенки переднего мозга начинается на очень ранних сроках развития. Ширина ВЗ по отношению к ширине всей стенки мозга и ширине КП постепенно уменьшается. Эти процессы более выражены в дорсолатеральной стенке полушарий. Таким образом, в течение 8–15-й недель после оплодотворения основной рост стенки полушария происходит в этой области не за счет увеличения ВЗ и КП, а за счет других зон – СВЗ, ИЗ и СП.

Знание нормальной хронологии формирования ТЗ может способствовать более ранней и точной диагностике аномалий развития головного мозга, что требует сопоставления гистологического строения с результатами неинвазивной визуализации мозга пло-

да [4, 9, 14, 18]. Однако исследования эмбрионального и плодного мозга человека на уровне микроморфологии крайне редки из-за особенностей материала. Таким образом, изучение коллекций по пренатальному развитию человека становится особенно значимым [20]. Результаты нашего исследования подтверждают, что срезы мозга из коллекции Института морфологии человека могут быть использованы для морфометрических исследований развития мозга.

### Заключение

Во время формирования стенки переднего мозга человека в период с 8-й по 15-ю неделю после оплодотворения наблюдается последовательное увеличение числа транзиторных (временных) зон. Были выявлены гетерохронии в скорости развития дорсомедиальной и дорсолатеральной стенок переднего мозга, что может быть одной из причин будущей дифференциации полей неокортекса и требует углубленного изучения.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С.В. Савельев, А.Е. Прошина, А.С. Харламова, Ю.С. Кривова, О.С. Годовалова. Сбор и обработка материала – С.В. Савельев, А.С. Харламова, О.С. Годовалова, Ю.С. Кривова. Анализ данных – А.Е. Прошина, А.С. Харламова, О.С. Годовалова. Написание текста – А.Е. Прошина, Ю.С. Кривова. Редактирование – А.С. Харламова, О.С. Годовалова, С.В. Савельев.

### Author contribution

Conceived the study and designed the experiment – S.V. Saveliev, A.E. Proshchina, A.S. Kharlamova, Yu.S. Krivova, O.S. Godovalova. Collected the data – S.V. Saveliev, A.S. Kharlamova, O.S. Godovalova, Yu.S. Krivova. Performed the analysis – A.E. Proshchina, A.S. Kharlamova, O.S. Godovalova. Wrote the paper – A.E. Proshchina, Yu.S. Krivova. Edited the manuscript – A.S. Kharlamova, O.S. Godovalova, S.V. Saveliev.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

**Благодарность.** Авторы выражают признательность всем сотрудникам лаборатории развития нервной системы, которые участвовали в создании коллекции.

**Acknowledgments.** The authors would like to acknowledge all the other employees of the laboratory of nervous system development who participated in the creation of the collection.

### Литература/References

1. *His W.* Die entwicklung des menschlichen Gehirns wahrend der ersten Monate. Leipzig: Verlag von S. Hirzel, 1904. 176 p. (In Germ.) Available from: <https://archive.org/details/dieentwicklung00hisw> (accessed 27.11.2023).
2. *Поляков Г.И.* Ранний и средний онтогенез коры большого мозга человека / Под ред. С.А. Саркисова, И.Н. Филимонова. Москва: Государственный институт мозга, 1937. 67 с. *Polyakov GI.* Early and middle ontogenesis of the human cerebral cortex / Ed by SA Sarkisov, IN Filimonov. Moscow: State Institute of The Brain, 1937. 67 p. (In Russ.).
3. *Bystron I, Blakemore C, Rakic P.* Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(2):110–22. DOI: 10.1038/nrn2252.
4. *Vasung L, Lepage C, Radoš M, Pletikos M, Goldman JS, Richiardi J et al.* Quantitative and qualitative analysis of transient fetal compartments during prenatal human brain development. *Front Neuroanat.* 2016;10:11. DOI: 10.3389/fnana.2016.00011.
5. *Kostović I.* The enigmatic fetal subplate compartment forms an early tangential cortical nexus and provides the framework for construction of cortical connectivity. *Prog Neurobiol.* 2020;194:101883. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101883.
6. The Boulder Committee. Embryonic vertebrate central nervous system: revised terminology. *Anat Rec.* 1970;166(2):257–61. DOI: 10.1002/ar.1091660214.
7. Federative International Committee on Anatomical Terminology (FICAT). *Terminologia Embryologica: International Embryological Terminology.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2013. 312 p. DOI: 10.1055/b-0034-99435.
8. Federative International Programme for Anatomical Terminology (FIPAT). *Terminologia Embryologica.* 2nd ed. 2017. Available from: <https://fipat.library.dal.ca/te2>. (accessed 27.11.2023).
9. *Molnár Z, Clowry GJ, Šestan N, Alzu'bi A, Bakken T, Hevner RF et al.* New insights into the development of the human cerebral cortex. *J Anat.* 2019;235(3):432–51. DOI: 10.1111/joa.13055.
10. *Proshchina A, Kharlamova A, Krivova Y, Godovalova O, Otyga D, Gulimova V et al.* Neuromorphological Atlas of Human Prenatal Brain Development: white paper. *Life (Basel).* 2023;13(5):1182. DOI: 10.3390/life13051182.
11. *Hill MA.* Early human development. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):2–9. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31802f119d.
12. *Gilbert-Barness E, Spicer DE, Steffensen TS.* Pediatric autopsy: fetus, newborn, and child. In: E Gilbert-Barness, DE Spicer, TS Steffensen (eds.). *Handbook of pediatric autopsy pathology.* 2nd ed. Totowa: Humana Press, 2014. P. 7–83. DOI: 10.1007/978-1-4614-6711-3\_2.
13. *Filimonoff IN.* A rational subdivision of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychiatry.* 1947;58(3):296–311. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1947.02300320047002.
14. *Kostović I, Sedmak G, Judaš M.* Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. *Neuroimage.* 2019;188:743–73. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.12.043.
15. *Terashima M, Ishikawa A, Männer J, Yamada S, Takakuwa T.* Early development of the cortical layers in the human brain. *J Anat.* 2021;239(5):1039–49. DOI: 10.1111/joa.13488.
16. *Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, Li M, Sestan N.* The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. *Neuron.* 2016;89(2):248–68. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.008.
17. *Duque A, Krsnik Z, Kostović I, Rakic P.* Secondary expansion of the transient subplate zone in the developing cerebrum of human and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(35):9892–7. DOI: 10.1073/pnas.1610078113.
18. *Ding SL, Royall JJ, Lesnar P, Facer BAC, Smith KA, Wei Y et al.* Cellular resolution anatomical and molecular atlases for prenatal human brains. *J Comp Neurol.* 2022;530(1):6–503. DOI: 10.1002/cne.25243.

19. *Kretschmann HJ, Schleicher A, Grottschreiber JF, Kullmann W.* The Yakovlev Collection. A pilot study of its suitability for the morphometric documentation of the human brain. *J Neurol Sci.* 1979;43(1):111–26. DOI: 10.1016/0022-510x(79)90076-5.
20. *Прощина А.Е., Харламова А.С., Кривова Ю.С., Савельев С.В.* Современные тенденции картирования головного мозга. Клиническая и экспериментальная морфология. 2023;12(1):15–23. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.15–23.
- Proshchina AE, Kharlamova AS, Krivova YuS, Saveliev SV.* Modern trends in brain mapping and atlas. *Clinical and experimental morphology.* 2023;12(1):15–23 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.15–23.

### Информация об авторах

Александра Евгеньевна Прощина – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Анастасия Сергеевна Харламова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Юлия Сергеевна Кривова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ольга Сергеевна Годовалова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Сергей Вячеславович Савельев – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

### Author information

Alexandra E. Proshchina – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-0515-8275>

Anastasia S. Kharlamova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-1163-4132>

Yuliya S. Krivova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0001-9692-3616>

Olga S. Godovalova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-9285-7241>

Sergey V. Saveliev – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-1447-7198>