

## ВОЗРАСТНЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Татьяна Александровна Цехмистренко<sup>1</sup>, Дмитрий Константинович Обухов<sup>2</sup>, Николай Александрович Черных<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>3</sup>Городская поликлиника № 62. 125167, Москва, Красноармейская ул., 18

**Контактная информация:** Татьяна Александровна Цехмистренко — профессор кафедры анатомии человека.  
E-mail: tsekhmistrenko\_ta@pfur.ru

**РЕЗЮМЕ:** Цель — изучить структурные преобразования пирамидных нейронов и фиброархитектоники префронтальной коры большого мозга человека от рождения до 21 года. **Материалы и методы.** Материал составили 109 полушарий (94 мужских, 15 женских) людей в возрасте от рождения до 21 года, погибших без травм мозга. Кусочки вырезали в полях 44, 45, 8, 10 и 32/10 префронтальной коры, фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы толщиной 10 мкм окрашивали методами Ниссля, Эйнарсона и Петерса. Целлоидиновые срезы толщиной 100 мкм импрегнировали нитратом серебра по Гольджи. Методом компьютерной морфометрии измеряли площадь профильных полей пирамидных нейронов (ПН) в III<sup>3</sup> и V<sup>1</sup> подслоях коры, толщину пучков радиарных волокон (ТП) в V<sup>1</sup> подслое. Вычисляли среднюю, ошибку средней, доверительный интервал с уровнем значимости  $P \geq 95\%$  ( $p < 0,05$ ). Значимость различий между средними определяли с помощью t-критерия (критерий Стьюдента). **Результаты.** К 12 месяцам ПН в речедвигательных полях увеличивались в 2,3–2,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 2,0–3,1, в поле 8 — в 1,7–2,4, а ТП в 1,1–1,4 раза по сравнению с новорожденными. К 3 годам ПН нарастали в полях 44 и 45 в 3,6–4,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 3,6–3,8 раза, в поле 8 — в 1,9–2,5 раза по сравнению с новорожденными, усложнялся комплекс вертикальных внутрикорковых связей. От 4 до 7 лет увеличивалось число нейронов среднего и крупного размера (более 150 мкм<sup>2</sup>). К 9 годам ПН в полях 10 и 32/10 нарастал в 1,3–1,4 раза по сравнению с 5–6 годами. У подростков и юношей выявлялись ПН наиболее крупноклеточных классов (более 220 мкм<sup>2</sup>), нарастала вариабельность ТП, усложнялись внутрикорковые горизонтальные связи. **Заключение.** Значимые микроструктурные преобразования в исследованных полях отмечаются на первом году жизни, а также к 3, 5–6, 9–10, 14 и 17–18 годам, и по темпам и срокам соответствуют основным возрастным этапам становления высших регуляторных механизмов мозговой деятельности с участием префронтальной коры больших полушарий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** большой мозг человека, префронтальная кора, морфометрия, постнатальный онтогенез.

## AGE-RELATED MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE PREFRONTAL CORTEX OF THE BRAIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Tatyana A. Tsekhmistrenko<sup>1</sup>, Dmitriy K. Obukhov<sup>2</sup>, Nikolai A. Chernykh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Peoples' Friendship University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

<sup>3</sup>City Polyclinic № 62. 125167, Russia, Moscow, Krasnoarmeyskaya str., 18

**Contact information:** Tatyana A. Tsekhmistrenko — Professor, Department of Human Anatomy.  
E-mail: tsekhmistrenko\_ta@pfur.ru

**ABSTRACT:** The goal is to study the structural transformations of the pyramidal neurons and fibroarchitectonics of the human prefrontal cortex from birth to 21 years. **Materials and methods.** The material comprised 109 cerebral hemispheres (94 male, 15 female) people from birth to 21 years old who died without brain injuries. Pieces were cut in fields 44, 45, 8, 10, and 32/10 of the prefrontal cortex, fixed in 10% neutral formalin, and embedded in paraffin. Sections 10  $\mu\text{m}$  thick were stained with Nissl, Einarson and Peters methods. Sections of 100  $\mu\text{m}$  thick celloidin were impregnated with silver nitrate using the Golgi method. We used the method of computer morphometry to measure the area of profile fields of pyramidal neurons (Pn) in the III<sup>3</sup> and V<sup>1</sup> sublayers of the cortex, and the thickness of the bundles of radial fibers (Thf) in the V<sup>1</sup> sublayer. We calculated the mean, error of the mean, confidence interval with a significance level of  $P \geq 95\%$  ( $p < 0.05$ ). The significance of the differences between the means was determined using the t-test (Student's test). **Results.** By 12 months, Pn in speech-motor fields increased by 2.3–2.6 times, in fields 10 and 32/10 — by 2.0–3.1, in field 8 — by 1.7–2.4, and Thf by 1.1–1.4 times compared with newborns. By the age of 3, Pn increased in fields 44 and 45 at 3.6–4.6 times, in fields 10 and 32/10 — at 3.6–3.8, in field 8 — at 1.9–2.5 times compared with newborns, the complex of vertical intracortical connections was more complicated. From 4 to 7 years old, the number of neurons of medium and large size (more than 150  $\mu\text{m}^2$ ) increased. By the age of 9, Pn in fields 10 and 32/10 increased by 1.3–1.4 times compared with 5–6 years. In adolescents and young men, Pn of the largest cell classes (more than 220  $\mu\text{m}^2$ ) were detected, Thf variability increased, and intracortical horizontal connections became even more complex. **Conclusion.** Significant microstructural transformations in the studied fields are observed in the first year of life, as well as by 3, 5–6, 9–10, 14 and 17–18 years. In terms of pace and timing, they correspond to the main age stages in the formation of higher regulatory mechanisms of brain activity involving the human prefrontal cortex.

**KEY WORDS:** cerebrum, human prefrontal cortex, morphometry, postnatal ontogenesis.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение изменений микроструктуры коры большого мозга в восходящем онтогенезе продолжает оставаться актуальной проблемой возрастной нейроморфологии. Интерес представляет выяснение степени и характера возрастных изменений, затрагивающих управляющие системы мозга, ведущую роль в которых играет префронтальная кора, участвующая в реализации и контроле наиболее сложных форм когнитивной деятельности [4]. Для понимания морфофункциональных возрастных изменений неокортекса основной интерес представляют структурные преобразования нейронов коры, в первую очередь — пирамидных нейронов III и V цитоархитектонических слоев (наружной и внутренней пирамидных пластинок), обеспечивающих межкорковые, комиссуральные и корково-подкорковые связи. Кроме того, важным процессом, характеризующим возрастные микроструктурные преобразования, являются изменения фиброархитектоники, включающей как дендритные ветвления нейронов, так и аксонные арборизации различного происхождения в пределах коры и ее отдельных слоев.

## ЦЕЛЬ

Изучить структурные преобразования пирамидных нейронов и фиброархитектоники префронтальной коры большого мозга человека от рождения до 21 года.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фактический материал исследования составили 109 полушарий (94 мужских и 15 женских) людей в возрасте от рождения до 21 года, 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 прозектурах Морозовской детской городской клинической больницы и Городской детской клинической больницы № 13 имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. Сбор материала был разрешен этической комиссией Института возрастной физиологии РАО, решение № 4 от 15.02.1996 г. Взятие секционного материала производилось не позже 20 часов после смерти. Из собранного материала

исключены случаи с сопутствующими онкологическими заболеваниями, болезнями системы крови, печени, желудочно-кишечного тракта и другими патологиями. Материал адекватно задачам исследования был сгруппирован в годовых интервалах. Кусочки ткани мозга вырезали, руководствуясь «Атласом цитоархитектоники коры большого мозга человека» [2] в области полей 44, 45, 8, 10 и 32/10 префронтальной коры. После фиксации в 10% нейтральном формалине кусочки, вырезанные строго перпендикулярно к поверхности коры каждого поля в идентичных участках для всего возрастного ряда, заливали в парафин и целлоидин. Парафиновые срезы толщиной 10 мкм (по 3–5 штук на одном предметном стекле) окрашивали крезильным фиолетовым по Нисслю, галлоцианином по Эйнарсону, а также импрегнировали нитратом серебра по Петерсу. Часть материала импрегнировали по Гольджи и заливали в целлоидин. Фронтальные и сагиттальные серийные срезы с целлоидиновых блоков толщиной 100 мкм заключали в бальзам. На фронтальных парафиновых срезах, окрашенных по Нисслю, методом компьютерной морфометрии с применением стандартной технологии Image Tools (National Institutes of Health, USA) и программы геометрических измерений микрообъектов ImageExpert™ Gauge (NEXSYS, Россия) на отечественном микроскопе Биолам-15 ЛОМО® с встроенной USB-камерой UCMOS01300KPA (Altami, Россия) измеряли площадь профильных полей пирамидных нейронов (ПН) в III<sup>1</sup> и V<sup>1</sup> подслоях коры. В ходе измерения ПН критерий надежности  $P \geq 95\%$  достигался при изучении 100–120 клеток. Для выявления размерных классов пирамидных нейронов в каждом возрасте и конкретной корковой зоне проводилось дополнительное измерение 100–130 нейронов, то есть в совокупности 200–250 пирамидных нейронов. Статистическую обработку данных производили методами вариационной статистики с вычислением ошибки средней и доверительного интервала. Для определения возрастных изменений при проведении измерений на группе срезов, полученных от разных индивидуумов, использовали метод оценки и сравнения средних величин с учетом вариабельности первичных измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости [5]. Аналогичным образом анализировалась динамика возрастных изменений толщины радиарных волокон (ТВ) на уровне V<sup>1</sup> подслоя. Значимость различий между средними величинами определяли с помощью t-крите-

рия для выборок с неравным числом наблюдений. Для его корректного применения производилась проверка соблюдения требований нормальности распределения величин в сравниваемых выборках, а также анализировалось распределение вероятностей исследуемых количественных признаков [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У новорожденных микроструктура префронтальной коры отличается густоклеточностью, незрелостью клеточных компонентов, слабым развитием дендритных и аксонных рамификаций нейронов, бедностью внутрикорковых волокнистых сетей. В слоях III и V среди слабо дифференцированных округлых и овальных клеток выявляются пирамидные нейроны с формой тела, наиболее разнообразной в полях 44 и 45 и наименее — в полях 8, 10 и 32/10. Все нейроны относятся к наиболее мелкоклеточным классам, их ПН на срезе составляет от  $21,3 \pm 3,1$  до  $37,0 \pm 2,6$  мкм<sup>2</sup>.

В течение первого года жизни синхронный рост пирамидных нейронов слоев III и V во всех полях отмечается к 6, 8 и 12 месяцам. К концу 12-го месяца ПН в речедвигательных полях увеличиваются в 2,3–2,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 2,0–3,1 раза, в поле 8 — в 1,7–2,4 раза по сравнению с новорожденными. Значительное число пирамидных нейронов сохраняет незрелую форму тела. Апикальные дендриты утолщаются в проксимальных отделах, дистальные ветвления апикальных и базальных дендритов тонки, относительно коротки и образуют 2–3 порядка ветвлений. Формируются нежные пучки апикальных дендритов, являющиеся наиболее простыми и константными объединениями элементов нейронов. Уже к 5–6 месяцам вертикальные пучки дендритов выполняют, по-видимому, основную конструктивную роль в консолидации нейронов [9]. Проекционные волокна, организованные по эурадиарному типу, на уровне внутренней пирамидной пластинки выявляются на срезах в виде тонких радиарных пучков из 2–3 волокон, практически не различающихся по калибру. В коре детей 6 месяцев толщина пучков на уровне V<sup>1</sup> подслоя составляет в речедвигательных полях в среднем  $6,1 \pm 0,5$  мкм, в поле 10 —  $4,4 \pm 0,9$  мкм, в поле 8 заднего отдела префронтальной коры —  $8,5 \pm 0,5$  мкм, в поле 32/10 на медиальной поверхности лобной доли —  $6,3 \pm 0,5$  мкм. Уже через полгода, к 12 месяцам, их толщина нарастает

в 1,1–1,4 раза и составляет в речедвигательных полях в среднем  $7,9 \pm 0,6$  мкм, в поле 10 —  $6,3 \pm 0,4$  мкм, в поле 8 —  $9,2 \pm 0,6$  мкм, в поле 32/10 —  $8,3 \pm 0,5$  мкм.

В период от 1 до 3 лет ПН увеличиваются в полях 44 и 45 в 3,6–4,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 3,6–3,8 раза, в поле 8 — в 1,9–2,5 раза по сравнению с новорожденными. Тела пирамидных нейронов растут преимущественно в длину. ПН отдельных наиболее крупных пирамидных нейронов достигает  $177,3–192,7$  мкм<sup>2</sup>, что в 7 раз больше, чем в среднем у новорожденных. В период от 1 до 3 лет в речедвигательных полях большинство пирамидных нейронов приобретает типичную форму, ветвления апикальных и базальных дендритов усложняются. Эти структурные преобразования нейронов совпадают по срокам с увеличением функциональной специализации корковых полей в составе распределенной сети речевой функции, а также развитием артикуляционных возможностей ребенка [7]. В период раннего детства происходит интенсивное развитие дендритных арборизаций пирамидных нейронов обеих пирамидных пластинок, в первую очередь — терминальных букетов апикальных и базальных дендритов нейронов V слоя, достигающих к 2–3 годам 3–4 порядков ветвлений. Увеличение числа дендритных ветвей нейронов, типичное при формировании биологической нейронной сети, приводит к существенному изменению спайковой динамики, как на уровне отдельных клеток, так и для всей сети [1]. В период раннего детства происходит существенное удлинение дистальных дендритных сегментов, что особенно характерно для пирамидных нейронов нижнего этажа префронтальной коры. Можно констатировать, что к 2–3 годам в префронтальной коре происходят существенные преобразования дендритных букетов нейронов наружной и внутренней пирамидных пластинок. Терминальные ветвления апикальных дендритов отдельных нейронов III слоя могут достигать в диаметре до 220–250 мкм и более в пределах молекулярного слоя. Это наблюдение интересно в связи с тем, что именно на втором году жизни происходит особенно интенсивное увеличение площади поверхности префронтальной коры [10]. В слоях III и V формируются относительно компактные вертикальные дендритные пучки, включающие на фронтальных срезах на протяжении III–IV–V цитоархитектонических слоев до 11–13 апикальных дендритов пирамидных нейронов. Структура пучков апикаль-

ных дендритов окончательно оформляется, что создает благоприятные условия для облегчения синхронизации активности локальных нейросетей [12]. К 3 годам активно формируются базальные дендритные комплексы нейронов в поле 8, к 5–6 годам — в полях 45 и 10, где выявляются пирамидные нейроны с боковыми и специфически ориентированными базальными дендритными букетами, достигающими 3–4 порядков ветвления. Радиарные пучки на уровне V<sup>1</sup> подслоя содержат отличающиеся по калибру волокна. ТП во всех полях нарастает к 2–3 годам в 1,3–1,4 раза по сравнению с детьми 12 месяцев.

В период от 4 до 7 лет ПН в среднем наиболее велики в речедвигательных полях 44 и 45. В этих полях к 6–7 годам в III слое коры ПН в 5,6–6,5 раза больше по сравнению с новорожденными. Аналогичные изменения ПН наблюдаются также и в слое V. В остальных полях этот показатель увеличивается в среднем не более чем в 4,4–4,6 раза. В период первого детства увеличение ПН происходит большей частью за счет нарастания числа нейронов среднего и крупного размера (более 150 мкм<sup>2</sup>), которое протекает одновременно с их качественной внутриклеточной дифференцировкой. Во всех исследованных полях префронтальной коры к 5–6 годам заканчивается формирование дендритных арборизаций нейронов V слоя, но продолжается значительное удлинение и утолщение апикальных и особенно базальных дендритов нейронов наружной пирамидной пластинки. Рост размеров тел нейронов и их отростков приводит к изменению соотношения объема и поверхности клетки, что способствует типизации ее формы. Этот процесс является внешним проявлением наращивания метаболической и функциональной активности нейронов, пирамидизация которых практически завершается на этапе первого детства. К этому возрасту в III<sup>3</sup> и V<sup>1</sup> подслоях увеличивается число пирамидных нейронов крупного размера с ПН от 160 до 200 мкм<sup>2</sup>. Специализация синаптического аппарата крупных нейронов изменяет характер суммации потенциалов на мембране, что в конечном итоге влияет на процессы генерации импульсов в нейронных массивах, а также оптимизацию механизмов латерального торможения [8]. Толщина пучков радиарных волокон, обеспечивающих корково-подкорковые и каллозальные связи, увеличивается во всех полях в 1,1–1,2 раза и составляет в среднем от  $8,3 \pm 0,9$  в поле 10 до  $12,0 \pm 0,5$  в поле 8. Таким образом, увеличение размеров нейронов

и усложнение фиброархитектоники коры к 6–7 годам в конечном итоге приводит к усложнению системы межнейронных внутрикорковых связей в последующие возрастные периоды.

К 9 годам ПН наружной и внутренней пирамидных пластинок коры лобного полюса и в паралимбической зоне префронтальной коры увеличиваются в 1,3–1,4 раза по сравнению с 5–6 годами. В поле 44 отдельные наиболее крупные пирамидные нейроны III<sup>3</sup> подслоя в 9,0 раза превышают размеры аналогичных клеток у новорожденных. К 7 годам тела некоторых пирамидных нейронов еще сохраняют округлые очертания на срезах, однако к 9–10 годам практически все нейроны приобретают специализированную форму. К 11–12 годам продолжается усложнение базальных дендритов пирамидных нейронов слоя III, ветвления которых достигают 5–7 порядков. На этапе второго детства от 8 до 12 лет дифференцировка и специализация дендритного аппарата нейронов приводит к оптимизации локальных интегративных механизмов обработки информации в префронтальной коре. Увеличение толщины пучков радиарных волокон отмечается до 8–9 лет в 2,0–2,6 раза по сравнению с новорожденными. Толщина радиарных пучков волокон варьирует в среднем от  $11,6 \pm 1,0$  мкм в поле 10 до  $14,3 \pm 0,7$  мкм в поле 32/10 на медиальной поверхности полушария. В полях 8, 44 и 45 заднего отдела префронтальной коры их толщина составляет соответственно  $13,1 \pm 1,1$  мкм,  $13,7 \pm 0,7$  мкм и  $12,5 \pm 0,6$  мкм.

В период от 13 до 16 лет усложнение дендритных арборизаций и их пространственной ориентации приводит к постепенному усилению структурной специализации пирамидных нейронов, особенно четко выраженной в зоне Брока и коре лобного полюса. Это наблюдение интересно в связи с данными о возрастных особенностях речевой функции, касающимися темпа и качества артикуляции, в соответствии с которыми артикуляционные возможности и развитие речемоторных функций у подростков 13 лет значимо выше, чем у детей 4–7-летнего возраста [11]. К 14 годам наблюдается пространственная специализация и асимметрия в развитии базальных и апикальных дендритных букетов пирамидных нейронов III слоя, отмечается нарастание ветвлений до 5–6 порядков, в поле 10 на базальных и боковых дендритах грацильных нейронов — до 9 порядков.

К 17–20 годам размеры и форма нейронов, а также ТП в исследованных полях лобной коры

стабилизируются. В III<sup>3</sup> подслое речедвигательных полей и поля 8 наблюдаются редко встречающиеся у подростков сверхкрупные полисенсорные нейроны, ПН которых может достигать 220–230 мкм<sup>2</sup> и более. Внутрикорковый волокнистый компонент включает разнообразные по калибру горизонтальные и косые волокна. По всем количественным параметрам микроструктура префронтальной коры достигает дефинитивного уровня развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структурные преобразования в префронтальной коре протекают гетерохронно и отличаются качественным и количественным своеобразием в каждом из полей. Наиболее значимые микроструктурные преобразования в исследованных полях коры лобной области отмечаются на первом году жизни, а также к 3, 5–6, 9–10, 14 и 17–18 годам, что соответствует основным возрастным этапам становления высших регуляторных механизмов мозговой деятельности с участием префронтальной коры больших полушарий [6]. На каждом возрастном этапе отмечается комплекс микроструктурных изменений, связанных с усложнением как внутрикорковых распределенных сетей, так и системы взаимодействий префронтальной коры с другими корковыми и подкорковыми образованиями.

**Статья подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин К.В., Бурцев М.С., Ильин В.А., Киселев И.И. и соавт. Современные подходы к моделированию активности культур нейронов *in vitro*. Математическая биология и биоинформатика. 2012; 7(2): 372–97.
2. Атлас цитоархитектоники коры большого мозга человека. М.: НИИ мозга РАМН; 1955.
3. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Пер. англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина; 2016.
4. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга. Журнал высшей нервной деятельности. 2015; 65(1): 33–60. DOI: 10.7868/S0044467715010086.
5. Потапова И.Г., Катинас Г.С., Стефанов С.Б. Оценка и сравнение средних величин с учетом вариабельности первичных измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости. Архив анат., гистол. и эмбриол. 1983; 85(9): 86–92.
6. Физиология развития ребенка. Руководство по возрастной физиологии. Под ред. М.М. Безруких, Д.А. Фарбер. М.: МПСИ; Воронеж: Модэк; 2010: 132–246.

7. Asaridou S.S., Demir-Lira Ö.E., Goldin-Meadow S., Small S.L. The pace of vocabulary growth during pre-school predicts cortical structure at school age. *Neuropsychol.* 2017; 98(1): 3–23. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.018.
8. Cooke B.M. Synaptic reorganisation of the medial amygdala during puberty. *J Neuroendocrinol.* 2011; 23(1): 65–73. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02075.x.
9. Larcum M.E., Nevian T., Sandler M., Polsky A. et al. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle. *Science.* 2009; 325(5941): 756–60. doi: 10.1126/science.1171958.
10. Li G., Nie J., Wang L., Shi F. et al. Mapping region-specific longitudinal cortical surface expansion from birth to 2 years of age. *Cerebral cortex.* 2013; 23: 2724–33.
11. Nip I.S.B., Green J.R. Increases in Cognitive and Linguistic Processing Primarily Account for Increases in Speaking Rate with Age. *Child Dev.* 2013; 84(4): 1324–37.
12. Sjöström P.J., Rancz E.A., Roth A., Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiological reviews.* 2008; 88(2): 769–840.
4. Machinskaya R.I. Upravlyayushchiye sistemy mozga. [Control systems of the brain]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti.* 2015; 65(1): 33–60. DOI: 10.7868/S0044467715010086. (in Russian).
5. Potapova I.G., Katinas G.S., Stefanov S.B. Otsenka i sravneniye srednikh velichin s uchetom variabel'nosti pervichnykh izmeryayemykh ob'yektov i individual'noy izmenchivosti. [Evaluation and comparison of averages, taking into account the variability of the primary measured objects and individual variability]. *Arkhiv anat., gistol. i embriol.* 1983; 85(9): 86–92. (in Russian).
6. Fiziologiya razvitiya rebenka. [Physiology of child development]. *Rukovodstvo po vozrastnoy fiziologii.* Pod red. M.M. Bezrukikh, D.A. Farber. Moscow: MPSI Publ.; Voronezh: Modek Publ.; 2010: 132–246. (in Russian).
7. Asaridou S.S., Demir-Lira Ö.E., Goldin-Meadow S., Small S.L. The pace of vocabulary growth during pre-school predicts cortical structure at school age. *Neuropsychol.* 2017; 98(1): 3–23. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.018.

## REFERENCES

1. Anokhin K.V., Burtsev M.S., Il'in V.A., Kiselev I.I. i soavt. Sovremennyye podkhody k modelirovaniyu aktivnosti kul'tur neyronov in vitro. [Modern approaches to modeling the activity of neuron cultures in vitro]. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika.* 2012; 7(2): 372–97. (in Russian).
2. Atlas tsitoarkhitektoniki kory bol'shogo mozga cheloveka. [Atlas of cytoarchitectonics of the human cerebral cortex]. Moscow: NII mozga RAMN Publ.; 1955. (in Russian).
3. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyyat' statistiku v meditsine. [How to describe statistics in medicine]. Per. angl. pod red. V.P. Leonova. Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2016. (in Russian).
8. Cooke B.M. Synaptic reorganisation of the medial amygdala during puberty. *J Neuroendocrinol.* 2011; 23(1): 65–73. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02075.x.
9. Larcum M.E., Nevian T., Sandler M., Polsky A. et al. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle. *Science.* 2009; 325(5941): 756–60. doi: 10.1126/science.1171958.
10. Li G., Nie J., Wang L., Shi F. et al. Mapping region-specific longitudinal cortical surface expansion from birth to 2 years of age. *Cerebral cortex.* 2013; 23: 2724–33.
11. Nip I.S.B., Green J.R. Increases in Cognitive and Linguistic Processing Primarily Account for Increases in Speaking Rate with Age. *Child Dev.* 2013; 84(4): 1324–37.
12. Sjöström P.J., Rancz E.A., Roth A., Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiological reviews.* 2008; 88(2): 769–840.