

УДК 616-058.1:616-073.759:616.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-50-58>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИЕЛИНИЗАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА ПРИ АНОМАЛИЯХ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА КАРТИРОВАНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ПРОТОННОЙ ФРАКЦИИ

<sup>1</sup>А. М. Коростышевская<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>А. М. Горностаева<sup>ORCID\*</sup>, <sup>2</sup>Я. О. Исаева<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>Е. Д. Петровский<sup>ORCID</sup>, <sup>2,3</sup>В. Л. Ярных<sup>ORCID</sup>

<sup>1</sup>Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

<sup>3</sup>Отделение радиологии, Университет Вашингтона, Сиэтл, США

**ВВЕДЕНИЕ:** Имеются данные, свидетельствующие о нейропластическом ремоделировании связей мозга при аномалиях мозолистого тела (МТ) во внутриутробном периоде, обеспечивающим благоприятный неврологический исход при изолированных аномалиях МТ. Картирование макромолекулярной протонной фракции (МПФ) является верифицированным методом количественного определения миелина, который адаптирован для пренатальных исследований.

**ЦЕЛЬ:** Исследовать взаимосвязь между аномалиями МТ и пренатальной миелинизацией головного мозга с помощью метода картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** МРТ головного мозга плодов были выполнены на томографе 1,5 Т (Achieva, Philips) с использованием 16-канальной катушки для тела. Из 66 МРТ головного мозга плодов в исследование отобраны 12 с аномалиями МТ (22,8±2,8, 19–28,5 недель гестации) и 21 без патологии головного мозга (23,1±2,3, 20–29,5 недель гестации). Анализ МРТ-изображений производился по данным структурной МРТ (T2-Ssh и T1-GE, EPI, DWI, MYUR, T2-BFFE-DYN) двумя опытными радиологами. Использовался метод быстрого 3D-сканирования с реконструкцией МПФ-карт по специализированному протоколу (<https://www.macroatomicmri.org/>). Получены количественные показатели МПФ путем выделения областей интереса в мосте, продолговатом мозге, таламусе, мозжечке и полушариях головного мозга. Статистика: ANCOVA с повторными измерениями, корреляционный анализ Пирсона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** При аномалиях МТ выявлены достоверно большие значения МПФ в продолговатом мозге (3,26±0,63% и 2,75±0,59%,  $p=0,001$ ) и мозжечке (2,02±0,55% и 1,76±0,34%,  $p=0,006$ ) в сравнении с контрольной группой. Также выявлена значимая корреляция МПФ с гестационным возрастом в белом веществе полушарий ( $r=0,81$ ,  $p=0,002$ ), которая отсутствует в контрольной группе ( $r=0,32$ ,  $p=0,16$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** При аномалиях МТ обнаружены статистически значимое увеличение значений и скорости миелинизации в продолговатом мозге и мозжечке соответственно; зависимость миелинизации больших полушарий от гестационного возраста, что может свидетельствовать о раннем компенсаторном ремоделировании аксонов при редукции межполушарных связей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аномалия мозолистого тела, миелинизация, МРТ плода, пренатальная диагностика

\*Для корреспонденции: Горностаева Алёна Марковна, [at.porkova@yandex.ru](mailto:at.porkova@yandex.ru).

Для цитирования: Коростышевская А.М., Горностаева А.М., Исаева Я.О., Петровский Е.Д., Ярных В.Л. Исследование особенностей миелинизации головного мозга плода при аномалиях мозолистого тела с помощью метода макромолекулярной протонной фракции // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 2. С. 50–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-50-58>

## THE EFFECT OF CORPUS CALLOSUM ABNORMALITIES ON MYELIN DEVELOPMENT IN THE FETAL BRAIN USING THE FAST MACROMOLECULAR PROTON FRACTION MAPPING

<sup>1</sup>Alexandra M. Korostyshevskaya<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>Alyona M. Gornostaeva<sup>ORCID\*</sup>, <sup>2</sup>Yana O. Isaeva<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>Evgeny D. Petrovskiy<sup>ORCID</sup>, <sup>2,3</sup>Vasily L. Yarnykh<sup>ORCID</sup>

<sup>1</sup>International Tomography Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Tomsk National State Research University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA

© Авторы, 2022. Издательство ООО «Балтийский медицинский образовательный центр». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CCBY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

**INTRODUCTION:** There is evidence, indicate early compensatory axonal remodeling connections in the prenatal period, providing a favorable neurological outcome in isolated anomalies of the corpus callosum (CC). Mapping of the macromolecular proton fraction (MPF) is proven method of quantitative determination of myelin, which has been adapted for prenatal studies.

**OBJECTIVE:** To investigate the relationship between CC anomalies and prenatal myelination of the brain using the fast macromolecular proton fraction (MPF) mapping.

**MATERIALS AND METHODS:** Fetal MR imaging were performed on a 1.5 scanner (Achieva, Philips) using a 16-channel body coil. Of 66 fetal brains MRI, 12 studies were selected with MT abnormalities ( $22.8 \pm 2.8$ , 19–28.5 WG) and 21 without brain pathology ( $23.1 \pm 2.3$ , 20–29.5 WG). The images were analyzed according to structural MRI data (T2-Ssh and T1-GE, EPI, DWI, MYUR, T2-BFE-DYN) by two experienced radiologists. Fast-3D-MPF scan protocol with the MPF maps reconstruction was carried out according to a specialized protocol (open-source software: <https://www.macroatomicmri.org/>). Quantitative data were obtained by choosing the region of interest (ROI) in numerous brain structures bilateral (bridge, medulla oblongata, thalamus, cerebellum, and cerebral hemispheres). Statistics: distinctions between the groups and structures were assessed using repeated-measures analysis of covariance (ANCOVA), Pearson correlation analysis.

**RESULTS:** MPF was significantly increased in the CC anomalies group as compared to controls in the medulla ( $3.26 \pm 0.63\%$  vs.  $2.75 \pm 0.59\%$ ,  $p=0.001$ ) and cerebellum ( $2.02 \pm 0.55\%$  vs.  $1.76 \pm 0.34\%$ ,  $p=0.006$ ). In hemispheres significant correlation with GA was observed in CC anomalies group ( $r=0.81$ ,  $p=0.002$ ), but was absent in controls ( $r=0.32$ ,  $p=0.16$ ).

**CONCLUSION:** Primary observed MPF increase in the medulla and cerebellum as well as the dependence of the large hemispheres myelination on gestational age indicates that fetal cerebral matter undergoes early compensatory axonal remodeling in the cases of the interhemispheric connections' reduction.

**KEYWORDS:** anomaly of the corpus callosum, myelination, fetal MRI, prenatal diagnosis

\*For correspondence: *Alyona M. Gornostaeva, am.popkova@yandex.ru.*

**For citation:** Korostyshevskaya A.M., Gornostaeva A.M., Isaeva Ya.O., Petrovskiy E.D., Yarnykh V.L. The effect of corpus callosum abnormalities on myelin development in the fetal brain using the fast macromolecular proton fraction mapping // *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022. Vol. 13, No. 2. P. 50–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-50-58>

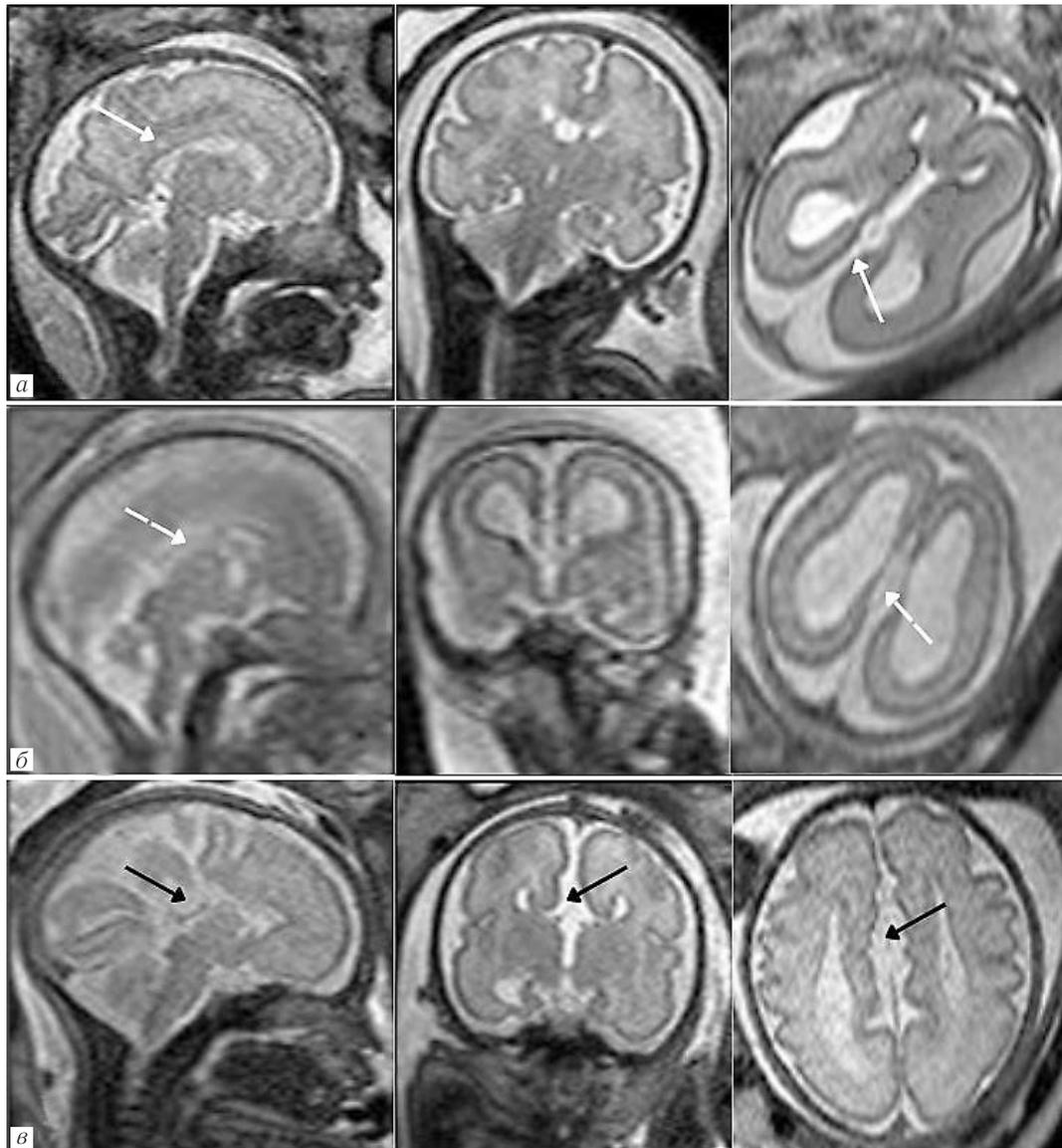
**Введение.** Мозолистое тело (МТ) является крупнейшей комиссуральной структурой головного мозга, содержащей около 200 млн аксонов, которые соединяют левое и правое полушария головного мозга [1], играя важную роль в его исполнительных функциях, социальном взаимодействии и речевых навыках [2]. Согласно Калифорнийской программе мониторинга врожденных дефектов распространенность агенезии МТ составляет около 1,4 на 10 000 живорожденных, гипогенезии МТ — 0,4 на 10 000 [1]. Формирование МТ происходит между 12-й и 20-й неделями гестации [3]. В зависимости от времени возникновения и характера повреждающего фактора (ишемического, токсического или травматического) могут возникать различные аномалии развития МТ — агенезии, дисгенезии или гипогенезии (рис. 1).

При аномалиях МТ могут происходить нарушения адаптации из-за потери взаимосвязи между полушариями, что может привести к развитию дислексии, дисграфии и другим нарушениям [4]. Известно, что аномалии МТ зачастую ассоциированы с другими пороками развития (нарушениями гирации и разделения полушарий, лицевыми аномалиями и пороками сердца) [5]. Прогноз для плодов с изолированными аномалиями развития МТ в настоящее время остается неясным. Это объясняется малой распространенностью данной аномалии, отсутствием четкого разделения аномалий МТ на типы, наличием лишь ретроспективных исследований, которые

могут быть необъективны и не содержат данных о долгосрочных результатах [6].

Примерно у 25–30% плодов с изолированной агенезией МТ наблюдаются отклонения развития нервной системы. Интересно, что аналогичные результаты наблюдались при полной или частичной агенезии МТ [7]. При оценке неврологического развития по трем степеням (нормальное, умеренное отклонение и тяжелая инвалидность) в группе с изолированной агенезией МТ показатели составили соответственно 74,3; 14,3 и 11,4%, в то время как для изолированной гипогенезии МТ — 65,5; 6,9 и 27,6%. Таким образом, статистически значимой разницы в исходе изолированной агенезии МТ и гипогенезии МТ обнаружено не было [8]. Другие авторы также отмечают, что благоприятный прогноз при изолированной, генетически не детерминированной агенезии МТ составляет 80–85% [9]. Есть предположение, что относительно благоприятный прогноз при полной агенезии МТ объясняется компенсаторной гипертрофией передней комиссуры мозга. По данным диффузионно-тензорной трактографии, через нее проходят поперечные комиссуральные пучки, обеспечивающие отсутствие каких-либо неврологических отклонений при отсутствии мозолистого тела (рис. 2)

В настоящее время пренатальная МРТ играет важнейшую роль для диагностики аномалий нервной системы плода, так как позволяет более четко визуализировать структуры головного мозга по сравнению с рутинным УЗИ [10]. Наряду с традиционными

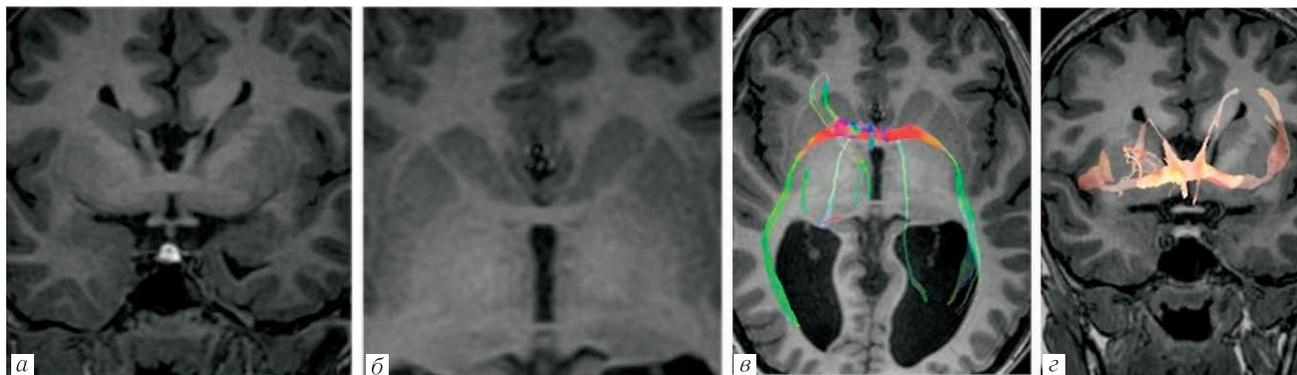


**Рис. 1.** Аномалии развития мозолистого тела: гипогенезия (б), агенезия (в) в сравнении с нормально развитым МТ (а). Сплошными белыми стрелками обозначено нормально развитое мозолистое тело и межполушарная щель (а), прерывистыми белыми стрелками — неразвитое мозолистое тело и расширение межполушарной щели (гипоплазия МТ) (б). Черными стрелками показаны области сообщения третьего желудочка и межполушарной щели в области отсутствующего мозолистого тела (в)

**Fig. 1.** CC abnormalities: hypoplasia (б), agenesis (в), compared with normally developed (а). White arrows — normally developed CC and interhemispheric gap (а). White intermittent arrows indicate the CC hypoplasia and interhemispheric cyst secondary to CC hypoplasia (б). Black arrows show the communication of the third ventricle with interhemispheric cyst secondary to the CC agenesis (в)

импульсными последовательностями, цель которых — выявление органических повреждений и аномалий головного мозга, в пренатальных исследованиях последних лет стали применяться и самые современные методы количественной МРТ. Именно эти методы позволяют объективно оценить структурные особенности развития вещества головного мозга в норме и при различных аномалиях, скрытые для традиционных методов МРТ и УЗИ. Среди известных методов количественной МРТ уникальное положение занимает недавно разработанный метод быстрого картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) [11, 12]. В основе метода картирования МПФ лежит эффект переноса намагниченно-

сти — явления, вызванного некогерентным обменом магнитной энергией между водой и макромолекулами в биологических объектах [13]. Принципиальной особенностью МПФ как биофизического параметра является его чувствительность и специфичность к содержанию миелина в нервной ткани [13]. Количественная оценка миелинизации мозга в течение пренатального периода и в раннем детстве может открыть путь для выявления невропатологических причин задержки развития и дальнейшего прогноза интеллектуальных способностей и будущей социальной продуктивности ребенка при различных аномалиях головного мозга. В 2018 г. впервые опубликованы данные о результатах количественного определе-



**Рис. 2.** Агенезия мозолистого тела у ребенка 5 лет: *a* — T1-ВИ через переднюю спайку мозга (*a* — фронтальная и *б* — аксиальная томограммы); *в* и *г* — диффузионно-тензорная трактография. Поперечные комиссуральные пучки, проходящие через переднюю комиссуру мозга (изображения предоставлены А. Д. Халиковым, Санкт-Петербург)

**Fig. 2.** Agenesis of the CC in a 5-year-old child. *a* — T1-WI through the anterior commissure of the brain (*a* — frontal and *б* — axial scans). *в* и *г* — Diffusion tensor tractography. Transverse commissural fibers passing through the anterior commissure of the brain (images provided by A. D. Khalikov, St. Petersburg)

ния миелинизации методом МПФ в пренатальном периоде [12, 13] и в раннем детском возрасте [14], позже опубликованы работы по исследованию траекторий поздней стадии миелинизации в подростковом возрасте [7]. Многочисленные данные свидетельствуют о нейропластическом ремоделировании связей мозга при АМТ, которые начинаются еще во внутриутробном периоде. Знания о взаимосвязях аномалии МТ с внутриутробным структурным развитием мозга на уровне количественного определения маркеров нейрогенеза ограничены.

**Цель.** Изучить особенности в миелинизации различных структур головного мозга при аномалиях развития мозолистого тела с помощью метода картирования МПФ.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе ФГБУН Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, одобрено этическим комитетом (№ 19 от 03.07.2019). Информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. В исследование были включены МРТ головного мозга 66 плодов. Гестационный возраст определялся по дате последней менструации и данным УЗ-сканирования, проведенного в пределах одной недели до МР-исследования. После анализа изображений рентгенологом с 18-летним опытом в пренатальной МРТ результаты исследований были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли исследования 66 плодов без структурных аномалий развития, с пограничными изменениями (легкая вентрикуломегалия, увеличение большой цистерны), не влияющими на прогноз и тактику беременности. Во 2-ю группу вошли 16 плодов с аномалиями мозолистого тела (агенезия — 9 плодов, дисгенезия или гипогенезия МТ — 7 плодов). Часть МРТ плодов (33) были исключены из исследования из-за артефактов от движения во время сканирования. Финальная выборка включает 33 плода: 21 плод 20–37 недель, средний гестационный возраст  $23,1 \pm 2,3$  (20–29,5 недель) в 1-й группе (контроль),

12 плодов 19–28,5 недель (средний возраст  $22,8 \pm 2,8$  недели) во 2-й группе (с аномалиями МТ). Сканирование проводилось на МР-томографе Achieva (Philips) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т с использованием 16-канальной катушки Torso XL. Сканирование проводилось в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с шагом сканирования 2–3 мм с использованием бесконтрастных методик T2-SSH в трех ортогональных плоскостях сканирования, MYELO-CINE (sag), MYELO (sag), DWI, EPI(axi), T1-GE. К стандартному нейропротоколу МРТ плода был добавлен протокол быстрого 3D-сканирования МПФ, который включает в себя получение исходных изображений: МТ-ВИ (взвешенного по переносу намагниченности), T1-ВИ, PD-ВИ (взвешенного по протонной плотности) (табл. 1). Для минимизации эффектов от движения плода протокол сканировали от 2 до 3 раз, дополнительное время сканирования составляло 3–5 минут.

Полученные изображения в последующем подвергались пост-обработке: изображения с артефактами от движения и с изменениями положения головного мозга между сканами были исключены из построения МПФ-карт. Реконструкция МПФ-карт проводилась с помощью программного обеспечения с открытым исходным кодом: <https://www.macroatomicmri.org/>, по разработанному авторскому алгоритму одноточечного метода картирования, апробированному в предыдущих исследованиях для 1,5 Т томографов [12, 15–17].

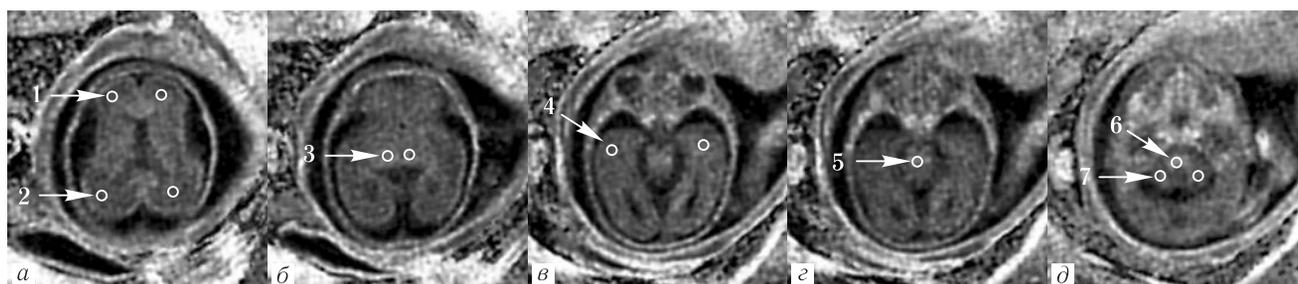
Значения МПФ были измерены с использованием программного обеспечение ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) путем выделения областей интереса (ROI) в следующих анатомических структурах: продолговатый мозг, мост, средний мозг, полушария мозжечка, таламус, белое вещество лобной, височной, теменной, затылочной долей справа и слева. Площадь регионов интереса варьировала в зависимости от размера исследуемой области (от 0,1 до 0,3 см) (рис. 3).

## Параметры быстрого 3D-сканирования макромолекулярной протонной фракции

Table 1

## Parameters of fast 3D MPF scanning protocol

Показатель	MT-weighted	T1-weighted	PD-weighted
TR, mc	32	20	20
Flip angle	8°	20°	4°
TE, mc	6,3	6,3	6,3
FOV, cm <sup>3</sup>	25×25×6		
Matrix	168×167×12 (interpolated to 320×320×24);		
Voxel size, mm <sup>3</sup>	1,49×1,50×5,0 (interpolated to 0,78×0,78×2,50)		
Scan time, c	19	12	12
EPI factor	9	9	9



**Рис. 3.** МПФ-карты головного мозга плода (23-я неделя гестации) с отмеченными ROI на аксиальных срезах (1 — лобная доля, 2 — затылочная доля, 3 — таламус, 4 — теменная доля, 5 — мост, 6 — продолговатый мозг, 7 — мозжечок) у плода без патологии мозолистого тела

**Fig. 3.** MPF maps of the fetal brain (23 WG) with marked ROI on the axial sections of the fetus brain without CC pathology (1-frontal lobe, 2-occipital lobe, 3-thalamus, 4-parietal lobe, 5-pons, 6-medulla oblongata, 7-cerebellum)

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R в среде RStudio (<https://www.rstudio.com/>). Для исследования влияния факторов группы и срока на значения МПФ был применён ковариационный анализ (ANCOVA), учитывающий влияние группы и срока без их взаимодействия. Весь массив полученных количественных данных был проверен на линейную и монотонную зависимость от срока гестации с помощью тестов Шапиро–Уилка и Левена, которые используются для анализа многофакторных корреляционных зависимостей в малых выборках. Также различия между группами и структурами оценивались с помощью корреляционного анализа Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Определена линейная и монотонная зависимость значений МПФ от срока гестации с помощью тестов Шапиро–Уилка и Левена для всех исследованных структур головного мозга в обеих группах плодов. Для некоторых областей (продолговатый мозг, правая гемисфера мозжечка, мост и средний мозг) наблюдалась межгрупповая неоднородность наклонов регрессии ( $p < 0,05$ ), т.е. вид зависимости МПФ от срока гестации зависит от группы (есть различие МПФ в группе аномалий МТ по сравнению с контрольной группой). Этот эффект представляет интерес, так как указывает на групповые различия МПФ именно в тех структурах, процесс миелинизации которых начинается в эти

сроки гестации. По результатам ковариационного анализа ANCOVA, практически для тех же мозговых структур наблюдалось отсутствие нормальности остатков регрессии ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Ввиду отсутствия достоверного статистического различия между долями головного мозга ( $p = 0,71$ ), а также между правыми и левыми отделами стволовых ( $p = 0,62$ ) и подкорковых ( $p = 0,55$ ) структур значения были усреднены. В результате анализа усредненных данных была получена линейная зависимость значений МПФ от гестационного возраста для всех анатомических структур (рис. 4) за исключением белого вещества полушарий лобных долей. При сравнении групп между собой были получены статистически значимые различия в значениях МПФ продолговатого мозга ( $F = 13,26$ ,  $p < 0,01$ ) и белого вещества затылочной доли слева ( $F = 6,7$ ,  $p < 0,05$ ).

При аномалиях МТ выявлены достоверно большие значения МПФ в продолговатом мозге ( $3,26\% \pm 0,63$  и  $2,75\% \pm 0,59$ ,  $p = 0,001$ ) и мозжечке ( $2,02\% \pm 0,55$  и  $1,76\% \pm 0,34$ ,  $p = 0,006$ ) в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Также выявлена значимая корреляция МПФ с гестационным возрастом в белом веществе полушарий в группе аномалий МТ ( $r = 0,81$ ,  $p = 0,002$ ), которая отсутствует в контрольной ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,16$ ) группе из-за более поздних сроков миелинизации. Во всех структурах при аномалиях МТ отмечается более сильная корреляция МПФ с гестационным

Таблица 2  
Результаты ковариационного анализа ANCOVA

Table 2  
Results of the ANCOVA covariance analysis

Область	Влияние группы	Влияние срока
Продолговатый	Есть, $p < 0,001$	Есть##
Мозжечок справа	Нет	Есть##
Мозжечок слева	Нет	Есть##
Мост	Нет	Есть, $p < 0,001$
Средний мозг	Нет	Есть#
Таламус справа	Нет	Есть##
Таламус слева	Нет	Есть##
Лобная доля справа	Нет	Нет
Лобная доля слева	Нет	Нет
Височная доля слева	Нет	Есть, $p < 0,005$
Височная доля справа	Нет	Есть#
Теменная доля справа	Нет	Есть, $p < 0,005$
Теменная слева	Нет	Есть#
Затылочная доля справа	Нет	Есть#
Затылочная доля слева	Есть, $p < 0,05$	Есть##

# $p < 10^{-4}$ , ##  $p < 10^{-6}$

**Заключение.** Проведено пилотное количественное исследование пренатальной миелинизации головного мозга при аномалиях МТ. Метод картирования МПФ позволил уловить количественные пространственные и временные особенности миелинизации головного мозга плода, связанные с аномалией МТ. Различными статистическими методами обнаружена значимая корреляция аномалий МТ с более ранним началом и ускорением миелинизации в продолговатом мозге и мозжечке соответственно, после 24-й недели гестационного развития — в белом веществе полушарий в сравнении с контрольной группой.

Это может свидетельствовать о вовлечении данных структур головного мозга в раннее формирование компенсаторных внутримозговых связей в случаях, когда мозолистое тело не развивается правильным образом.

Данное исследование не имеет аналогов ни в отечественной, ни в зарубежной радиологии, так как основано на применении нового, активно развивающегося количественного метода картирования МПФ на очень сложной выборке плодов с достаточно ред-

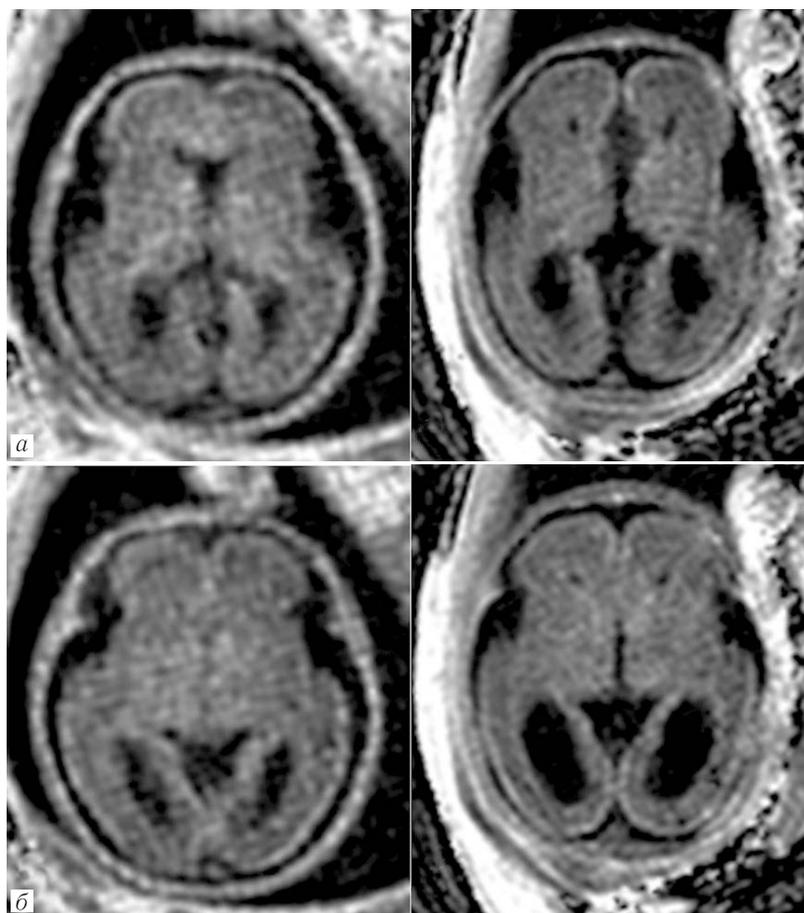


Рис. 4. МРФ-карты головного мозга плодов (25-я неделя гестации): а — без патологии головного мозга; б — с полной агенезией мозолистого тела

Fig. 4. MRF maps of the fetal brain (25 WG.): a — without brain pathology, б — with complete CC agenesis

сроком. Линейная зависимость МПФ от гестационного возраста с использованием корреляционного анализа Пирсона представлена на рис. 5 и в табл. 4.

кой аномалией развития. Правомерность выбора данного метода обусловлена его верификацией на животных моделях и длительным применением для

Таблица 3

Значения МПФ (в %  $\pm$  SD) исследованных структур головного мозга плодов с аномалиями мозолистого тела и контрольной группы (ANCOVA)

Table 3

MPF values (%  $\pm$  SD) of the studied brain structures in fetuses with CC abnormalities and in the control group (ANCOVA)

Структура	Контроль	Аномалии мозолистого тела	p
Мозжечок	1,76 $\pm$ 0,34	2,02 $\pm$ 0,55	0,006
Продолговатый мозг	2,75 $\pm$ 0,59	3,26 $\pm$ 0,63	0,001
Мост	2,80 $\pm$ 0,43	2,86 $\pm$ 0,60	0,52
Таламус	2,56 $\pm$ 0,37	2,58 $\pm$ 0,58	0,60
Белое вещество полушарий	1,89 $\pm$ 0,31	1,89 $\pm$ 0,34	0,78

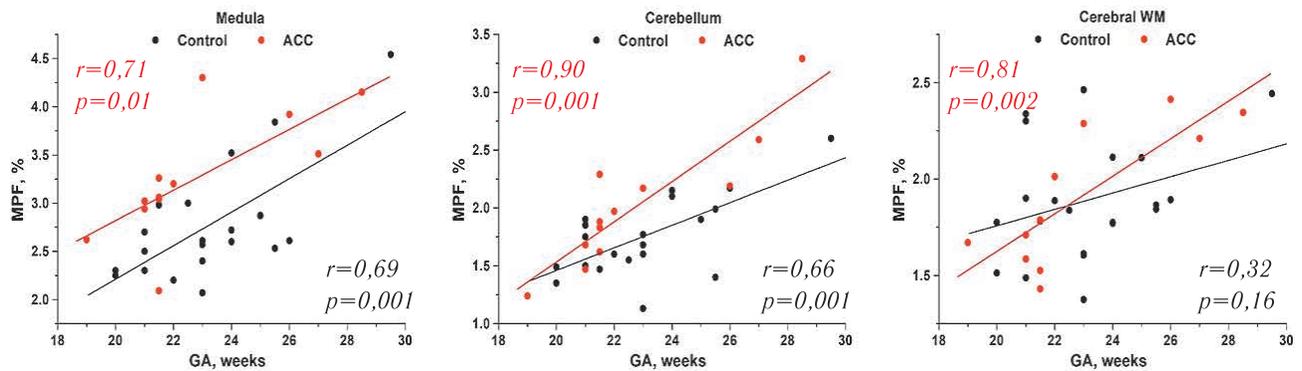


Рис. 5. Графики линейной регрессии МПФ в продолговатом мозге (левый график), мозжечке (средний график), полушариях головного мозга (правый график) в зависимости от гестационного возраста для плодов с нормальным развитием головного мозга (черный) и с аномалией мозолистого тела (красный), где  $r$  — коэффициент Пирсона

Fig. 5. Linear regression graphs of MPF in the medulla oblongata (left graph), cerebellum (middle graph), cerebral hemispheres (right graph) depending on gestational age for fetuses with normal brain development (black) and with corpus callosum abnormalities (red),  $r$  — the Pearson factor

Таблица 4

Коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ) между значениями МПФ в анатомических структурах головного мозга и гестационным возрастом для групп контроля и аномалий мозолистого тела

Table 4

Pearson correlation factors ( $r$ ) between the MPF values in the anatomical structures of the brain and gestational age for the control group and CC abnormalities

Структура	Контрольная группа (n=25)	АМТ (n=14)
Мозжечок	$r=0,66$ , $p=0,001$	$r=0,90$ , $p<0,001$
Продолговатый мозг	$r=0,69$ , $p=0,001$	$r=0,71$ , $p=0,01$
Варолиев мост	$r=0,50$ , $p=0,02$	$r=0,77$ , $p=0,003$
Таламус	$r=0,61$ , $p=0,003$	$r=0,81$ , $p=0,002$
Полушария головного мозга	$r=0,32$ , $p=0,16$	$r=0,81$ , $p=0,002$

определения миелинизации головного мозга детей и взрослых с различными патологиями, здоровых плодов. Относительно малая и неоднородная выборка обусловлена высокими требованиями к качеству изображений (подверженным артефактам от движений плода и дыхания матери) для получения точных количественных данных от критически малых по размерам исследуемых структур головного мозга плода. Именно поэтому мы изначально предполагаем пилотный характер исследования, которое необходимо продолжать для повышения валидности полученных результатов на большем количестве материала. Однако даже первые полученные нами результаты

демонстрируют усиление зависимости МПФ от гестационного возраста при аномалиях МТ, что может свидетельствовать об определенных микроструктурных изменениях, вероятно, обусловленных формированием альтернативных нейрональных связей как проявление раннего компенсаторного ремоделирования аксонов в случаях, когда отсутствуют или значительно страдают межполушарные каллезные связи. Знание этих особенностей нейрогенеза при аномалиях МТ может объяснять относительно благополучный клинический исход как при полной агенезии МТ, так и в случаях гипогенезии МТ, если у плода отсутствуют сопутствующие пороки развития и/или генетические

синдромы. Дальнейшее исследование и верификация полученных данных, а также поиск различий миелинизации при агенезии и гипогенезии МТ помогут определять правильную тактику и прогнозировать неврологические исходы в каждом конкретном клиническом случае, с учетом варианта аномалии, нали-

чия сопутствующей патологии. С накоплением количественных данных о допустимых значениях МПФ при аномалиях МТ данный параметр может быть использован как маркер степени выраженности структурных особенностей миелинизации вследствие компенсаторных механизмов нейрогенеза.

#### Сведения об авторах:

*Коростышевская Александра Михайловна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории МРТ-технологий, заведующая диагностическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; e-mail: koro@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-0095-8994; SPIN 2888-6207;

*Горностаева Алёна Марковна* — младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; e-mail: am.popkova@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9384-1500; SPIN 4714-9221;

*Исаева Яна Олеговна* — младший научный сотрудник федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; 634050, Томск, пр. Ленина, д. 36; e-mail: yaisaeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-4351-9887; SPIN 8420-0151;

*Петровский Евгений Дмитриевич* — научный сотрудник лаборатории «МРТ технологии» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; e-mail: petrovskiy@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0003-4325-4062; SPIN 9290-5259;

*Ярных Василий Леонидович* — кандидат химических наук, профессор, отделение радиологии, Университет Вашингтона, Сиэтл, США; федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; 634050, Томск, пр. Ленина, д. 36; e-mail: yarynykh@uw.edu; ORCID 0000-0002-1583-8979.

#### Information about the authors:

*Alexandra M. Korostyshevskaya* — Dr. of Sci. (Med.), leading researcher of the laboratory of MRT technologies, Head of the diagnostic department International Tomography Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, e-mail: koro@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-0095-8994; SPIN 2888-6207;

*Alyona M. Gornostaeva* — junior research assistant, International Tomography Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, e-mail: am.popkova@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9384-1500; SPIN 4714-9221;

*Yana O. Isaeva* — junior research assistant, Tomsk National State Research University, Tomsk, Russia, e-mail: yaisaeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-4351-9887; SPIN 8420-0151;

*Evgeny D. Petrovskiy* — research associate, International Tomography Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, e-mail: yaisaeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-4351-9887; SPIN 8420-0151;

*Vasily L. Yarynykh* — Cand. of Sci. (Chim.), professor, Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA, e-mail: yarynykh@uw.edu; ORCID 0000-0002-1583-8979.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** All authors met the ICMJE authorship criteria.

**Благодарность:** Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ (AAAA-A21-121012290041-9) за доступ к оборудованию. Программное обеспечение для метода картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) было получено из NIH High-Impact Neuroscience Research (грант R24NS104098).

**Acknowledgements.** This study was supported by the Russian Science Foundation Project No. 19-75-20142. MPF mapping software was obtained from the NIH High-Impact Neuroscience Research Resource (grant R24NS104098).

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Соответствие принципам этики:** информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (протокол № 19 от 03/07/2019).

**Adherence to ethical standards:** informed consent is obtained from each legal representative of the patient. The study was approved by the Ethics Committee of Institute «International Tomography Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No19 from 03/07/2019).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Поступила /Received: 16.05.2022

Принята к печати/ Accepted: 26.05.2022

Опубликована/ Published: 30.06.2022

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aboitiz F., Scheibel A.B., Fisher R.S., Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum // *Brain Research*. 1992, Vol. 598, № 1–2. P. 143–153. doi: 10.1016/0006-8993(92)90178-c
- Meidan R., Bar-Yosef O., Ashkenazi I., Yahal O., Berkenstadt M., Hoffman C., Tsur A., Achiron R., Katorza E. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of a short corpus callosum // *Prenatal Diagnosis*. 2019, Vol. 39, № 6. P. 477–483. doi: 10.1002/pd.5460
- Schell-Appacik C.C., Wagner K., Bihler M., Ertl-Wagner B., Heinrich U., Klopocki E., Kalscheuer V.M., Muenke M., Voss H. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients // *American Journal of Medical Genetics*. 2008, Vol. 146A, № 19. P. 2501–2511. doi: 10.1002/ajmg.a.32476
- Corrigan N.M., Yarynykh V.L., Hippe D.S., Owen J.P., Huber E., Zhao T.C., Kuhla P.K. Development in cerebral gray and white matter during adolescence and late childhood // *NeuroImage*. 2021, Vol. 227, P. 117678. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.
- Vasudevan C., McKechnie L., Levene M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of corpus callosum and cerebellar malformations // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012, Vol. 17, No. 5. P. 295–300. doi: 10.1016/j.siny.2012.07.001
- Sotiriadis A., Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012, Vol. 206, P. 337. e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.024
- Harreld J.H., Bhole R., Chason D.P., Twickler D.M. Corpus callosum length by gestational age as evaluated by fetal MR imaging // *American journal of neuro-radiology*. 2010, Vol. 32, No. 3. P. 490–494. doi: 10.3174/ajnr.A2310

8. Rakic P., Yakovlev P.I. Development of the corpus callosum and cavum septi in man // *The journal of comparative neurology*. 1968. Vol. 132. P. 45–72. doi: 10.1002/cne.901320103
9. Sherr E., Dobyns W.B. *ACC: Callosal Agenesis as a Window into Common Neurodevelopmental Disorders*. San Francisco: University of California (<https://grantome.com/grant/NIH/R01-NS058721-07A1>, дата обращения 01.06.2022).
10. Lábadí B., Beke A.M. Behavioral and cognitive profile of corpus callosum agenesis — Review // *Ideggyogy Sz.* 2016. Vol. 69, No. 11–12. P. 373–379. doi: 10.18071/isz.69.0373
11. Barkovich A.J. *Congenital malformations of the brain and skull in pediatric neuroimaging*. Lippincot: Williams & Wilkians, 2000. P. 251–381.
12. Yarnykh V.L., Prihod'ko I.Y., Savelov A.A., Korostyshevskaya A.M. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping // *American journal of neuroradiology*. 2018. Vol. 39, No. 7. P. 1341–1348. doi: 10.3174/ajnr. A5668.
13. Kisel A.A., Naumova A.V.1, Yarnykh V.L. Macromolecular proton fraction as a myelin biomarker: principles, validation, and applications // *Frontiers in neuroscience*. 2022. Vol. 9, No. 6. P. 819–912. doi: 10.3389/fnins.2022.819912.
14. Korostyshevskaya A.M., Prihod'ko I.Y., Savelov A.A., Yarnykh V.L. Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation // *Journal of magnetic resonance imaging*. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 52–61. doi: 10.1002/jmri.26635.
15. Yarnykh V., Knipenberg N., Tereshchenkova O. Quantitative assessment of pediatric brain myelination in a clinical setting using macromolecular proton fraction // *Proc. 26<sup>th</sup> annual meeting ISMRM*. Paris, 2018. (<https://archive.ismrm.org/2018/0525.html>, дата обращения 01.06.2022).
16. Yarnykh V.L. Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement // *Magnetic resonance in medicine*. 2012. Vol. 68, No. 1. P. 166–178. doi: 10.1002/mrm.23224.
17. Yarnykh V.L. Time-efficient, high-resolution, whole brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping // *Magnetic resonance in medicine*. 2016. Vol. 75, No. 5. P. 2100–2106. doi: 10.1002/mrm.25811.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2022 года.

Подписной индекс:

Объединенный каталог «Пресса России» **42177**