

А. М. КОРОСТЫШЕВСКАЯ, А. А. САВЕЛОВ, И. Ю. ПРИХОДЬКО,
Я. О. ИСАЕВА, В. Л. ЯРНЫХ

МИЕЛИНОВАЯ

защита нейрона:
все начинается
до рождения

Ключевые слова: МРТ плода, миелинизация мозга, миелин, макромолекулярная протонная фракция.

Key words: fetal MRI, brain maturation, myelin, macromolecular proton fraction

© А. М. Коростышевская, А. А. Савелов, И. Ю. Приходько,
Я. О. Исаева, В. Л. Ярных, 2020

С детства мы слышим, что нервные клетки не восстанавливаются. И хотя вопрос о возможности образования новых нейронов во взрослом мозге до сих пор открыт, уже есть данные, что процесс нейрогенеза у человека продолжается до глубокой старости. Любые нарушения в развитии нервных клеток могут приводить к серьезным, иногда необратимым патологиям. Одним из таких нарушений являются дефекты в защитной изоляционной оболочке (миелине) отростков нервных клеток, которые могут формироваться у человека еще до его рождения. Их практически невозможно диагностировать с помощью традиционных методов визуализации

В мозге человека в среднем содержится около 100 млрд нейронов, которые принимают, хранят, обрабатывают и передают информацию с помощью электрических и химических сигналов. Взаимодействие между нейроном и другими нервными клетками и органами происходит с помощью коротких (*дендриты*) и длинного (*аксон*) отростков. Каждый аксон, подобно проводу, покрыт изоляционным материалом – *миелиновой оболочкой*, которая обеспечивает более высокую скорость прохождения нервных импульсов и защищает нервные волокна от повреждений. Кроме того, эта оболочка несет опорную функцию, а также, по последним данным, служит для аксона, нуждающегося в большом количестве энергии, своего рода «заправочной станцией».

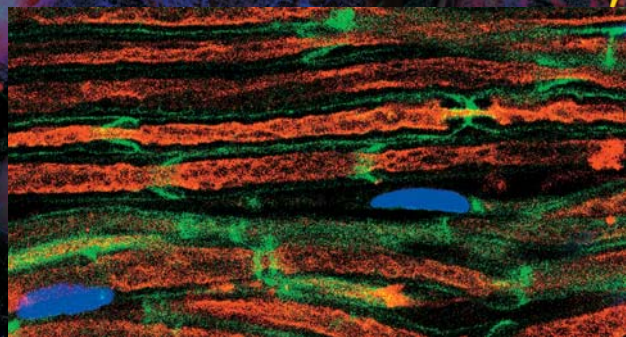
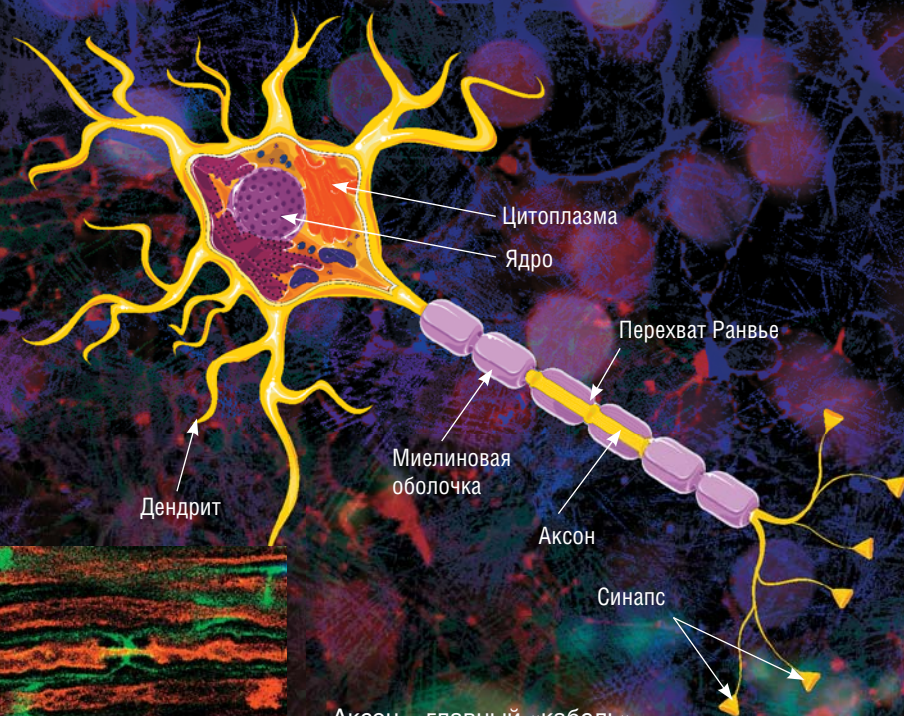
Все повреждения миелиновой оболочки или дефекты, возникшие в период ее формирования, приводят к серьезным, иногда неизлечимым заболеваниям. Среди них наиболее известен *рассеянный склероз* – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно молодых людей.

Разрушается миелин и при *инсультах*, которые встречаются не только у взрослых (в первую очередь, как принято считать, у пожилых людей), но и у детей, включая нерожденных. Внутриутробный инсульт чаще всего случается после 28-й недели беременности, у детей – через месяц после рождения. Инсульт у плода приводит к развитию пороков головного мозга, а у детей может вызвать *детский церебральный паралич* в раннем возрасте.

Информация об авторах:

сотрудники лаборатории МРТ технологий Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск):
заведующая диагностическим отделением МТЦ,
д-р мед. наук Александра Михайловна КОРОСТЫШЕВСКАЯ;
старший научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук Андрей Александрович САВЕЛОВ;
инженер-программист Ирина Юрьевна ПРИХОДЬКО;
студентка Новосибирского государственного университета Яна Олеговна ИСАЕВА;
заведующий Биомолекулярным центром визуализации Томского государственного университета, профессор Университета Вашингтона (Сиэтл, США) и ТГУ,
канд. хим. наук Василий Леонидович ЯРНЫХ





Аксоны седалищных нервов мыши (красные), обернутые клетками Шванна (зеленые, ядра – синие). Фото А. Alvarez-Prats и Т. Balla. © Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/NIH

Аксон – главный «кабель» нейрона, покрытый миелиновой оболочкой. Он отдаленно напоминает линию электропередач с цепочкой изоляторов. Цель оболочки, которую формируют специальные обслуживающие клетки (олигодендроциты либо клетки Шванна), – обеспечить передачу электрических импульсов без потерь и с максимальной скоростью. © Servier Medical Art

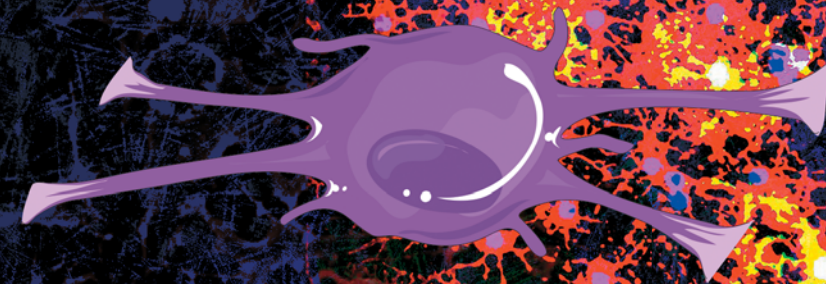
При этом о «качестве» миелинизации головного мозга конкретного человека мы сегодня судим лишь по косвенным клиническим симптомам или данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), с помощью которой обычно удается обнаруживать дефекты миелина уже на поздней, часто необратимой стадии.

Дефекты нервной «изоляции»

Развитие мозга плода – сложный процесс, при котором происходят быстрые перестройки морфологии и микроструктуры нервной ткани. В некоторых зонах мозга процесс формирования миелина начинается уже с 18–20-й недели беременности, а продолжается приблизительно до десятилетнего возраста.

Именно нарушения миелинизации часто лежат в основе задержек физического и умственного развития ребенка, а также служат причиной формирования ряда неврологических и психиатрических патологий. Помимо заболеваний, таких как инсульт, задержки развития головного мозга плода с нарушением миелинизации

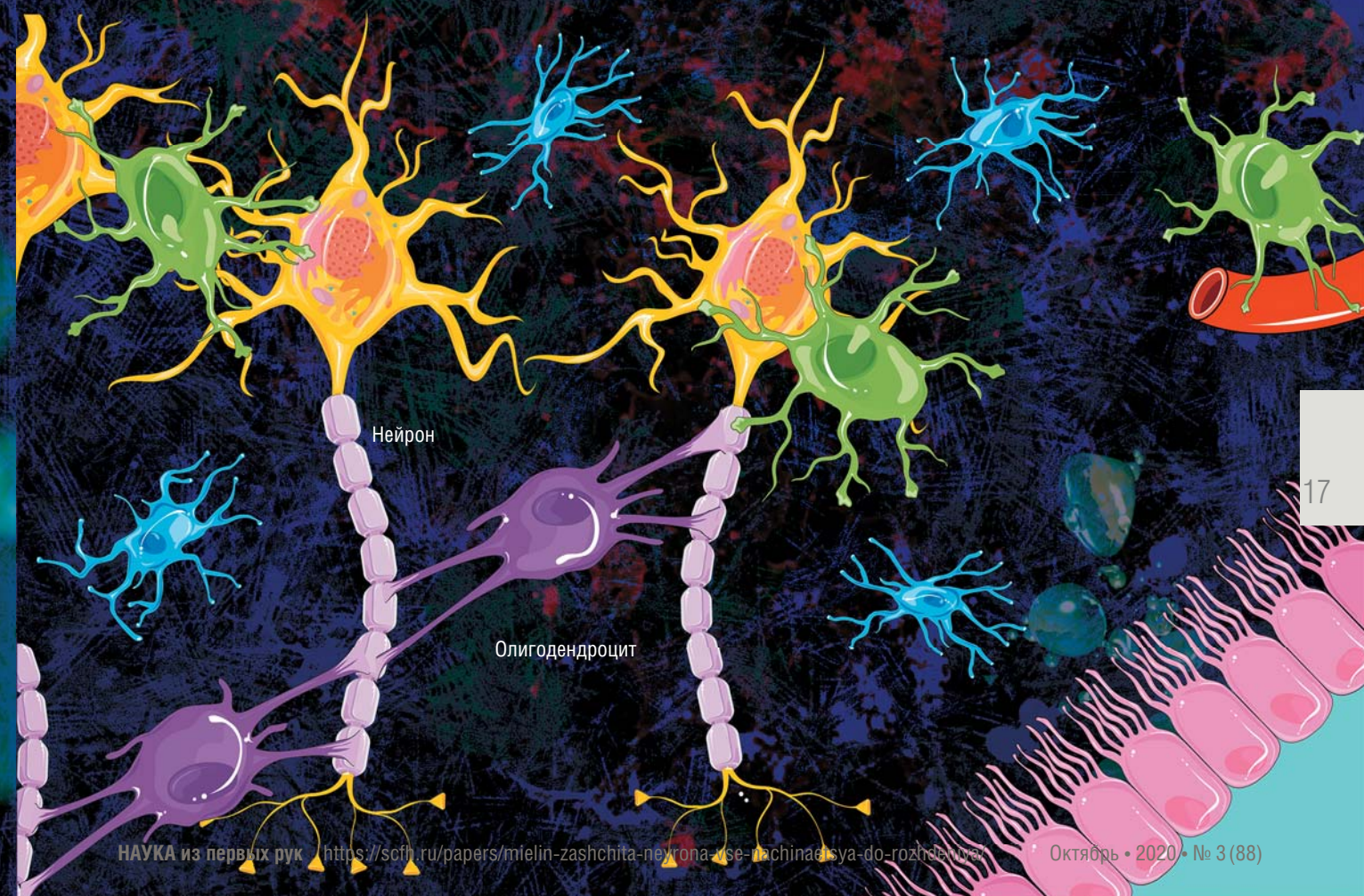
Не все знают, что миелин – это множество слоев клеточной мембраны, много раз «намотанных» на аксон. Формируется миелин плоскими выростами «служебных» глиальных клеток, цитоплазма в которых практически отсутствует. Миелиновая оболочка не непрерывна, а дискретна, с промежутками (перехватами Ранвье). Поэтому аксон обладает более быстрой скачкообразной проводимостью: скорость прохождения сигнала по волокнам с миелином и без него может отличаться в сотни раз. Что касается молекулярного состава «изолятора», то он, как и все клеточные мембраны, состоит преимущественно из липидов и белков



В головном мозге миелиновую оболочку создают олигодендроциты, в периферической нервной системе – клетки Шванна. Каждый олигодендроцит образует несколько «ножек», которые неоднократно «оборачиваются» вокруг части какого-нибудь аксона (внизу). В результате один олигодендроцит оказывается связан с несколькими нейронами. © Servier Medical Art

Справа – олигодендроциты в культуре (красные, ядра – сиреневые). © Jakeyoung64

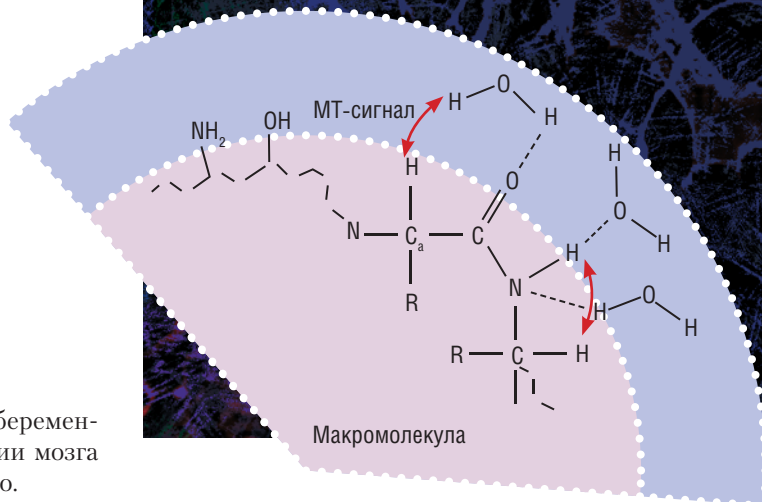
Олигодендроцит



Нейрон

Олигодендроцит

Метод макромолекулярной протонной фракции (МПФ) основан на эффекте переноса намагненности, когда протоны свободной воды «обмениваются» намагненностью с протонами малоподвижных макромолекул, таких как белки. Скорость этого процесса влияет на величину детектируемого сигнала МРТ и зависит от площади взаимодействия макромолекулярной фракции и воды



иногда наблюдаются и при многоплодной беременности. При этом десинхронизацию в развитии мозга близнецов оценить «на глаз» довольно сложно.

Но как выявить дефекты миелина в период внутриутробного развития? В настоящее время акушеры-гинекологи пользуются только биометрическими показателями (например, размером мозга), однако они обладают высокой изменчивостью и не дают полной картины. В педиатрии даже при наличии явных функциональных отклонений в мозговой деятельности ребенка традиционные изображения МРТ или *нейросонографии* (ультразвукового исследования головного мозга новорожденных) часто не показывают структурные отклонения.

Поэтому поиск точных количественных критериев оценки формирования миелина во время беременности является актуальной задачей, которую к тому же нужно решить с помощью неинвазивных диагностических методов, уже апробированных в акушерстве. Специалисты из новосибирского Международного томографического центра СО РАН предложили использовать для этих целей новый метод количественной нейровизуализации, уже адаптированный для дородовых (*пренатальных*) исследований.

На обычном томографе

Любая патология головного мозга плода, которую подозревают врачи во время ультразвукового обследования беременной, обычно является показанием к проведению МРТ; подобные исследования проводятся в МТЦ СО РАН уже более десяти лет. Результаты МРТ могут подтвердить, уточнить, опровергнуть либо вообще изменить предварительный диагноз и, соответственно, тактику ведения беременности.

Дело в том, что количество миелина и размеры отдельных структур головного мозга у эмбриона настолько малы, что любые измерения очень сложны и трудоемки. К тому же плод постоянно шевелится, что очень затрудняет получение качественных изображений и достоверных количественных данных. Поэтому нужна технология, позволяющая получать изображения

быстро и с высокой разрешающей способностью даже на маленьких объектах.

Именно таким оказался метод быстрого картирования *макромолекулярной протонной фракции* (МПФ) – биофизического параметра, который описывает долю протонов в макромолекулах тканей, вовлеченных в формирование МРТ-сигнала, тогда как обычно источником сигнала являются протоны, содержащиеся в воде (Yarnykh, 2012; Yarnykh *et al.*, 2015).

В основе метода лежит специализированная процедура математической обработки МРТ-изображений, которая позволяет вычлнить компоненты сигнала, связанные с МПФ клеточных мембран. А в головном мозге человека и животных основная их часть содержится именно в миелине. Реконструируются карты МПФ на основе исходных данных, которые могут быть получены практически на любом клиническом томографе.

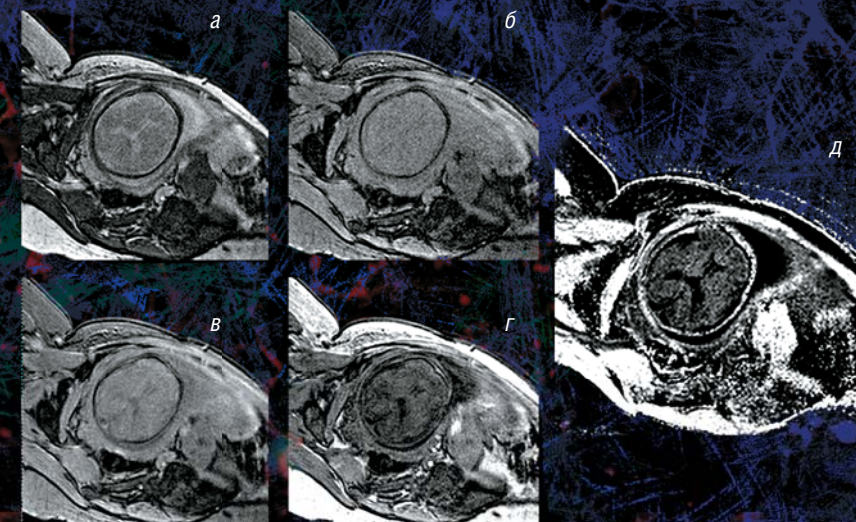
Для реконструкции карт МПФ используются четыре исходных изображения, полученные различными традиционными методами МРТ. Правильность такого подхода подтвердили результаты его апробации на лабораторных животных в Томском государственном университете: у мышей, которым вводили раствор, вызывающий разрушение миелина, результаты МПФ-картирования совпали с данными гистологического исследования тканей (Khodanovich *et al.*, 2017).

Миелин – в норме и патологии

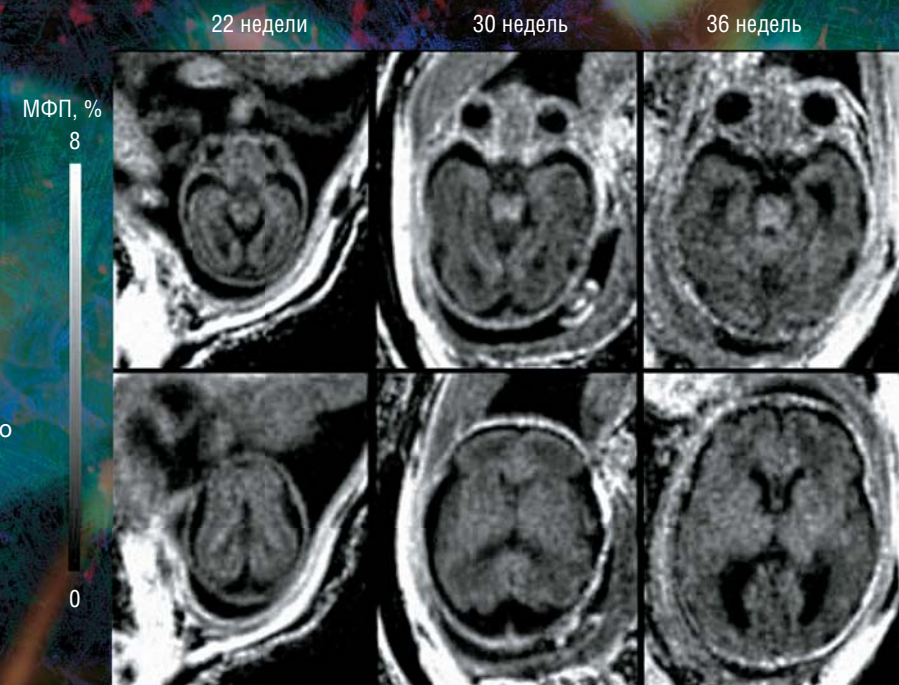
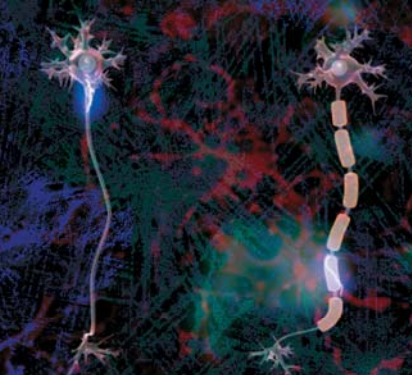
Пилотные исследования, выполненные в рамках клинических диагностических МРТ-обследований эмбрионов возрастом от 20 недель и старше, показали, что новая технология позволяет за небольшое (менее 5 мин.) время сканирования выявить очень малые количества миелина.

Они также подтвердили способность метода надежно оценивать пространственно-временные «траектории

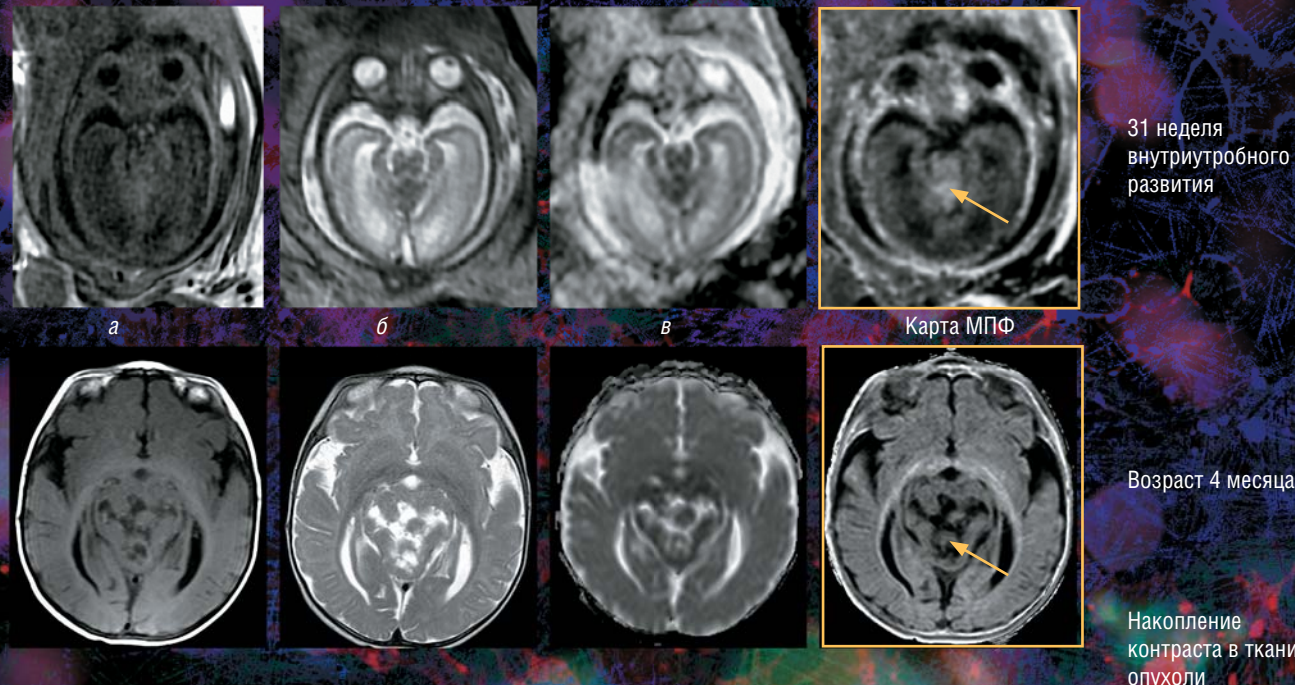
Карты МПФ (д) реконструируются с помощью специальной математической программы из четырех видов исходных изображений: в режиме переноса намагненности (а) и протонной плотности (б), референсного (в) и анатомического (г), которые можно получить на обычном томографе



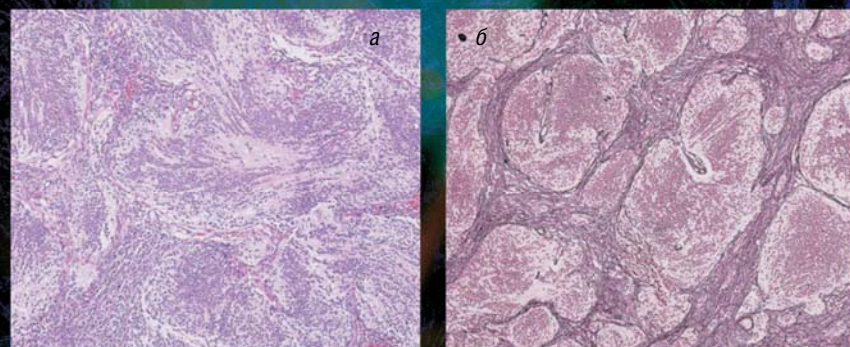
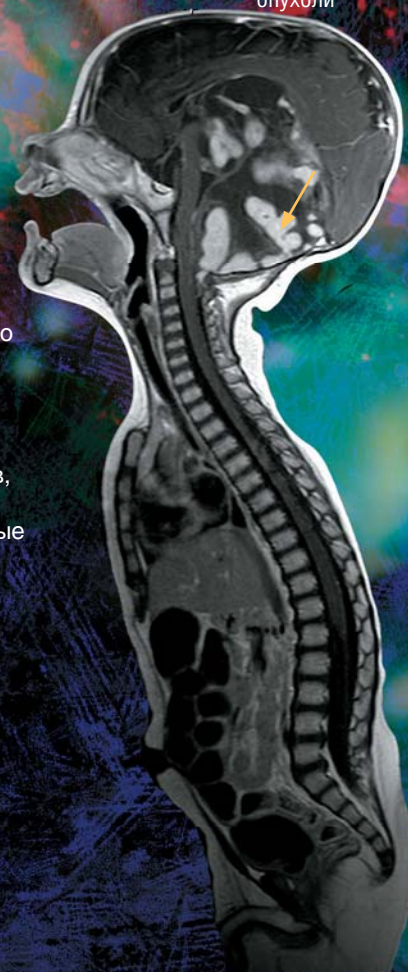
развития» миелина в различных структурах мозга. Судя по результатам исследования, в центральных структурах (стволовых, таламусе, мозжечке) процесс миелинизации начинается раньше, а ее степень пропорциональна возрасту. При этом в белом веществе полушарий головного мозга миелин в дородовом периоде практически не обнаруживается (Yarnykh, Prihod'ko, Savelov *et al.*, 2018). Полученные новым неинвазивным методом результаты хорошо согласуются с уже известными патоморфологическими данными.



Наиболее высокие значения МПФ и, соответственно, степени миелинизации выявлены в стволовых структурах головного мозга плода. Меньшие значения МПФ обнаружены в таламусе и мозжечке, а минимальные – в полушариях головного мозга. При этом количество миелина в центральных мозговых структурах стабильно увеличивается с эмбриональным возрастом



Медуллобластома – злокачественная опухоль центральной нервной системы, развивающаяся из эмбриональных клеток и локализующаяся преимущественно в мозжечке. Она составляет пятую часть всех опухолей головного мозга у детей. Формирование у ребенка врожденной медуллобластомы удалось проследить с внутриутробного периода. На традиционных МРТ-изображениях головного мозга (карте коэффициента диффузии воды – а и анатомических изображениях с различным контрастом – б, в) опухоль можно диагностировать после рождения: например, она хорошо видна в возрасте 4 месяцев. Однако в последнем семестре беременности опухоль не выделяется на фоне окружающей ткани, но ее можно увидеть на МПФ-карте, потому что медуллобластома содержит большое количество коллагена, влияющего на величину детектируемого сигнала МРТ. Справа – МРТ-изображение всей нервной системы больного в возрасте 4 месяцев, полученное при обычном сканировании с контрастным усилением. В возрасте 5,5 месяцев ребенку была сделана оперативная резекция опухоли. Внизу – гистологические срезы опухолевых фрагментов, окрашенных гематоксилин-эозином (а) и импрегнированных серебром (б), на которых видны множественные слившиеся опухолевые узлы, окруженные фиброзными волокнами, в состав которых входит коллаген. Фото из архива НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва)



Кроме того, оказалось, что изображения, полученные с помощью новой технологии, являются наиболее информативными для внутриутробной диагностики одного из видов медуллобластомы – врожденной злокачественной опухоли мозжечка. У плода опухоль не удалось отчетливо выявить с помощью традиционного МРТ-обследования, однако она хорошо прослеживалась с использованием количественного метода МПФ.

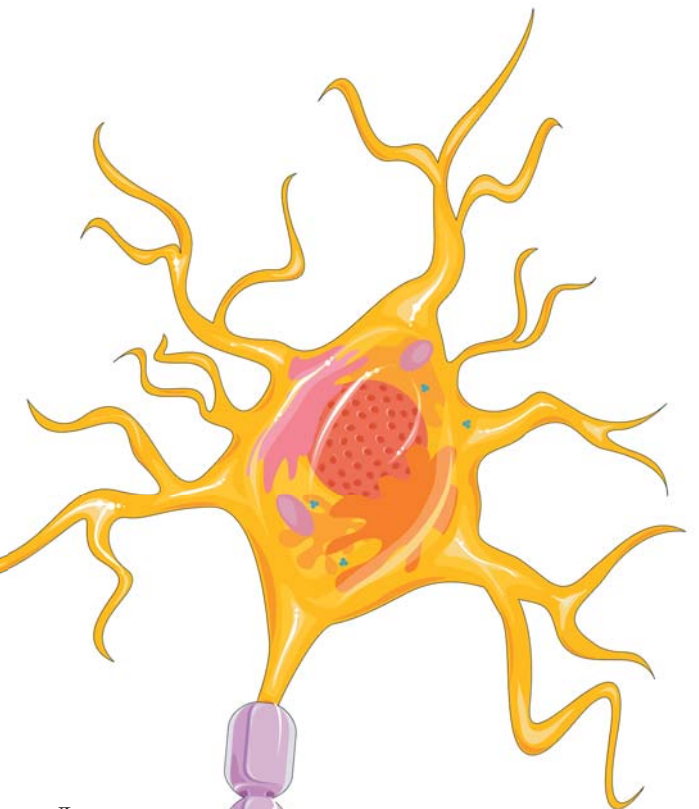
Дело в том, что у плода показатель МПФ для ткани медуллобластомы вдвое выше значений для окружающей здоровой ткани из-за более высокого содержания в опухоли фибриллярного белка коллагена соединительной ткани, которая широко представлена в этом виде опухоли. После рождения и до полутора лет эти различия сглаживались из-за нарастающей миелинизации мозжечка, в то время как значения МПФ в опухоли оставались практически неизменными.

Эти результаты говорят о том, что диагностическая значимость метода МПФ наиболее высока именно во внутриутробном периоде. И это очень важно, так как после рождения ребенка арсенал МРТ (в том числе с использованием контрастирующих средств), который позволяет визуализировать все детали злокачественного поражения, значительно расширяется (Korostyshevskaya, Savelov, Papusha et al., 2018).

В течение последнего десятилетия для изучения внутриутробного периода созревания мозга использовались различные количественные методы МРТ. Но оказалось, что среди всех известных на сегодня методов наиболее чувствительным к содержанию миелина в мозге взрослого человека и плода оказался метод картирования МПФ.

С его помощью новосибирским специалистам впервые удалось разработать количественные критерии нормальной внутриутробной миелинизации, на основании которых можно оценить своевременность формирования внутренней структуры мозга от второго триместра до рождения ребенка. Эти критерии в дальнейшем можно использовать в клинической практике. Кроме того, в некоторых случаях новый метод помогает диагностировать врожденный порок развития головного мозга еще до рождения, что бывает затруднительно с использованием только традиционных методов МРТ.

Исследование поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации (госзадание 18.2583.2017/4.6.), Российским научным фондом (проект № 19-75-20142) и Национальными институтами здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH)



Литература
 Коростышевская А. М., Савелов А. А., Цыденова Д. В и др. Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода по данным диффузионно-взвешенной МРТ // Вест. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015. Т. 13. № 4. С. 27–32.
 Коростышевская А. М., Василькив Л. М., Цыденова Д. В. и др. Количественный анализ пре- и постнатальной структурной зрелости головного мозга в норме и при вентрикуломегалии по данным диффузионно-взвешенной МРТ // Мультидисциплинарный научный журнал «Архивариус». 2016. Т. 22. № 10(14). С. 33–41.
 Korostyshevskaya A. M., Prihod'ko I. Y., Savelov A. A. et al. Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation // J. Magn. Reson. Imaging. 2019. N. 50. P. 52–61. DOI: 10.1002/jmri.26635
 Korostyshevskaya A. M., Savelov A. A., Papusha L. I. et al. Congenital medulloblastoma: fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI // Clinical imaging. 2018. N. 52. P. 172–176.
 Yamykh V., Korostyshevskaya A. Implementation of fast macromolecular proton fraction mapping on 1.5 and 3 Tesla clinical MRI scanners: preliminary experience // J. Phys.: Conf. Ser. 2017. V. 886. P. 1–5.
 Yamykh V. L., Savelov A., Prihod'ko I. Y. et al. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping // Am. J. of Neuroradiology. 2018. V. 39(7). P. 1341–1348.