

Санкт-Петербургский государственный университет

Порошина Анна Ивановна

**Морфометрическое исследование конечного мозга человека методом
магнитно-резонансной томографии (МРТ)**

Выпускная квалификационная работа магистра
(магистерская диссертация)

Работа выполнена в лаборатории
Функциональной нейроморфологии
Кафедры цитологии и гистологии СПбГУ,
(зав. лаб. д.б.н., проф. Краснощекова Е.И.)

Научный руководитель:
д.б.н., профессор Краснощекова Е.И.

Санкт-Петербург
2016

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	2
2. Обзор литературы.....	4
2.1.Онтогенез и патогенез неокортекса.....	4
2.1.1.Закономерности и аномалии миграции нейронов коры.....	4
2.1.2.Структурно-функциональная дифференцировка нейронов и ее нарушения.....	11
2.1.3.Аномалии развития мозолистого тела.....	21
2.2.Характеристика форм ДЦП.....	28
2.3.Организация внутри- и межполушарных связей неокортекса при ДЦП по данным прижизненной нейровизуализации.....	32
3. Материалы и методы.....	40
4. Результаты.....	44
5. Обсуждение.....	55
6. Выводы.....	63
7. Список литературы.....	63

1. Введение

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонное снижение показателей перинатальной и ранней неонатальной смертности. На этом фоне заболеваемость детей, связанная с отклонениями внутриутробного генеза постоянно увеличивается. По данным отечественных неонатологов из всех случаев патологии нервной системы 80% развивается пренатально (обзоры, Барашнев, 2000; Володин и др., 2001; Пальчик, 2002, 2007; Пальчик, Шабалов, 2006, 2009).

Одной из наиболее актуальных проблем детской неврологии является детский церебральный паралич (ДЦП), при котором кроме задержки моторного развития наблюдают, как правило, когнитивные, сенсорные, поведенческие девиации. В настоящее время установлено, что в 75% случаев ДЦП развивается у плода пренатально, 5% случаев является последствием родовой травмы и 20% возникают постнатально. Среди возможных причин развития ДЦП строго доказанной является пренатальная гипоксия, которую вызывают многочисленные этиологические факторы.

В последние годы заметно возросло число публикаций, посвященных изучению влияния неблагоприятных факторов среды обитания на развивающуюся ЦНС (Fujioka et al., 2001; Kofman, 2002; Kinnunen et al., 2003; Patin et al., 2004; Fertuzinhos et al., 2009). Получены свидетельства того, что влияние тератогенных факторов на организм в ранние периоды формирования мозга (критические периоды) оставляют длительный след, создают основу для развития многообразных нервно-психических изменений, проявляющихся после рождения по мере взросления особи (Отеллин и др., 2007).

Несмотря на остроту вопроса, диагностика патологии ЦНС внутриутробного генеза проводится поздно, после начала клинической манифестации болезни (у детей старше 1.5 лет), когда пластичность мозга, а, значит, и эффективность коррекционной терапии по сравнению с периодом новорожденности снижены (Пальчик, Шабалов, 2006, 2009; обзоры Koman et al, 2004; Steenbergen, Gordon, 2006).

Несомненно, что в такой ситуации на первое место выходят проблемы ранней диагностики неврологической патологии внутриутробного генеза. Однако недостаток фундаментальных знаний об особенностях развития мозга человека не позволяет эффективно разрабатывать такие методы. Проблема видится еще более острой в свете последних молекулярно-генетических, иммуногистохимических исследований, которые выявляют ярко выраженную видоспецифичность ключевых процессов кортикогенеза у

человека. Так, сравнение сроков нейрогенеза в коре мозга эмбрионов крысы и человека показывает, что весь пренатальный период нейрогенеза у крысы соответствует первым 12 неделям эмбриогенеза у человека, а более поздние стадии дифференцировки коры у крысы проходят постнатально (Kostovic, Rakic, 1990; Molnar et al., 2006; Краснощекова и др., 2008, 2010). Таким образом, полномасштабное использование модельных экспериментов на животных для изучения закономерностей пренатального онтогенеза коры ограничено, и получить исчерпывающее представление о ходе развития неокортекса мозга человека можно только путем исследования аутопсийного материала.

В лаборатории функциональной нейроморфологии кафедры цитологии и гистологии СПбГУ благодаря иммуногистохимическим исследованиям патологоанатомического материала впервые установлена гетерохронная последовательность критических периодов нейрогенеза коры мозга человека на протяжении 2-3 триместров гестации. На основе этих данных, а также данных, полученных методом диффузионно-тензорной трактографии и свидетельствующих о строгой парцелляции каллозальной комиссуры, была сформулирована гипотеза. Согласно этой гипотезе в зависимости от временного совпадения критического периода морфогенеза и воздействия вредного фактора патологический процесс затрагивает разные области неокортекса и соответствующие им сегменты мозолистого тела (Краснощекова и др., 2010). Данная гипотеза подтверждена результатами морфометрического анализа мозолистого тела на магнито-резонансных томограммах мозга недоношенных детей младшего грудного возраста, в сравнении с их доношенными сверстниками (Ткаченко и др., 2014, Krasnoschekova et al., 2013).

Однако, приведённые сведения касаются морфометрического анализа только строго сагиттальных срезов мозга. Вместе с тем, МРТ исследование назначается только тем детям, которые имеют выраженные неврологические нарушения и сопряжено с небезразличными для здоровья вспомогательными процедурами. В то же время ультразвуковое чрезродничковое обследование мозга является рутинным, проводится неоднократно в течение первого года жизни детей, но не позволяет получить строго ориентированных срединно-сагиттальных изображений. Обычно в УЗИ используют такие морфометрические показатели, как билатеральный диаметр мозга и параметры межжелудочкового расстояния, которые позволяют оценить степень гидроцефалии, часто развивающейся на фоне перинатального повреждения белого вещества мозга. Но относительно характера и степени его повреждения эти показатели однозначной интерпретации не имеют и не могут служить предиктами ДЦП.

В связи с этим в настоящей работе был апробирован интегральный метод оценки

состояния конечного мозга по параметрам, которые косвенно или прямо указывают на дефицит белого вещества полушарий. Это определило цель настоящего исследования.

Цель работы: сравнительное морфометрическое исследование полушарий мозга детей разного возраста с детским церебральным параличом (ДЦП) и без патологии центральной нервной системы по данным магнито-резонансной томографии (МРТ).

В соответствии с этой целью были поставлены следующие задачи:

1. Сравнительный МР-морфометрический анализ межжелудочкового расстояния и билатерального диаметра мозга детей с ДЦП и без патологии ЦНС;
2. Сравнительный МРТ-морфометрический анализ мозолистого тела мозга детей с ДЦП и без патологии ЦНС;
3. Сравнительный анализ мозга детей с ДЦП и без патологии ЦНС с помощью интегрального морфометрического показателя.

2. Обзор литературы

2.1. Онтогенез и патогенез неокортекса

2.1.1. Закономерности миграции нейронов коры

Самые первые этапы нейроонтогенеза – образование клеток-предшественников нейронов. Начинается этот процесс на стадии гаструляции, в результате которого структура эмбриона усложняется и количество клеточных слоев, составляющих его, увеличивается с двух до трех. Самый верхний, эпидермальный слой эмбриона, дает начало нейроэктодермальным стволовым клеткам, которые являются предшественниками нервных клеток. Участок эмбриона, содержащий предшественники нервных клеток, называется нервной пластинкой (Stiles et al., 2010; обзор Spalice et.al., 2008).

Образование нервной пластинки предшествует следующей стадии пренатального нейроонтогенеза - первичной нейруляции, происходящей на 3-4 недели гестации. Из нервной пластинки формируются нервная трубка, содержащая на первоначальных этапах только один слой нервных прогениторных клеток, обрамляющих полость нервной трубки. В дальнейшем в ходе нейроонтогенеза полость нервной трубки превращается в желудочковую систему мозга (Stiles et al., 2010; обзор Spalice et.al., 2008).

Следующий этап внутриутробного развития нервной системы - образование прозенцефалона, происходящее во время 8-12 недель гестации. Во время этой стадии закрывшейся роstralный конец нервной трубки сначала образует структуру, состоящую из трех мозговых пузырей, а затем из пяти, являющихся предшественниками основных отделов головного мозга (Stiles et al., 2010; обзор Spalice et.al., 2008).

Одной из важнейших стадий нейроонтогенеза является нейронная пролиферация. До начала кортикогенеза нейроэпителиальные клетки располагаются в вентрикулярной зоне и делятся симметрично, увеличивая количество нейронных прогениторных клеток. С момента формирования 1-й закладки плаща полушарий, так называемой препластинки, клетки переходят к ассиметричному делению, в результате которого из одной нейроэпителиальной клетки образуется одна стволовая и вторая, которая может дифференцироваться в нейрон, клетку радиальной глии, короткий предшественник нейрона или же базальную прогениторную клетку. Короткие предшественники нейрона и клетки радиальной глии не покидают вентрикулярную зону, а базальные прогениторные клетки отделяются от нее и формирует вышележащую вентрикулярную зону. Клетки радиальной глии выполняют многочисленные функции: во-первых, они направляют миграцию вновь образованных нейронов, во-вторых путём ассиметричного деления они могут образовывать нейронные прогениторные клетки и нейроны, а также являются предшественниками глиоцитов. Несмотря на то, что клетки радиальной глии в основном описываются как предшественники нейронов, астроцитов или олигодендроцитов в зависимости от стадии нейроонтогенеза, в одном из недавних исследований было показано что большинство данных клеток детерминировано в возможности образования либо нейрона, либо глиальных клеток (Pinto et al, 2007). Другая группа клеток, находящаяся в вентрикулярной зоне - короткие предшественники нейронов, которые с точки зрения морфологии характеризуются наличием коротких базальных отростков и, возможно, являются предшественниками исключительно нейронной популяции (Sawamoto et al, 2001). Вопрос о происхождении коротких нейронных предшественников (от клеток радиальной глии, либо от нейроэпителиальных клеток) на данный момент остается открытым. Нейроэпителиальные клетки, клетки радиальной глии и короткие предшественники нейронов являются апикальными прогениторными клетками, которые характеризуются апикально-базальной полярностью, наличием специального мембранного домена для прикрепления к вентрикулярной зоне, и сохраняют профилиративную активность в пределах вентрикулярной зоны. В противоположность им, базальные прогениторные клетки не имеют базальных и апикальных отростков, делятся практически всегда только симметрично и в удалении от вентрикулярной зоны (Noctor et al, 2004). При делении такой клетки образуется два нейрона. Предшественниками базальных прогениторных клеток являются либо нейроэпителиальные клетки, либо клетки радиальной глии.

Миграция нейронов, формирующих впоследствии неокортекс, происходит между 12 и 24 неделями гестации. Есть два способа миграции нейронов – радиальный и

тангенциальный. Большинство нейронов используют радиальный способ миграции. На самых ранних этапах неокортикогенеза расстояние, которое преодолевается нейронами во время миграции, небольшое и поэтому используется способ передвижения, который называется сомальная транслокация (Nadarajah and Parnavelas, 2002). При сомальной транслокации на теле нейрона образуется длинный базальный отросток, с помощью которого клетка прикрепляется к пиальной (самой наружной) поверхности развивающегося мозга и ядро клетки передвигается вверх через цитоплазму прикрепленного отростка. По мере продвижения ядра отросток сокращается, и в результате нейрон покидает матричную зону и оказывается в формирующемся неокортексе. Так как процесс развития неокортекса продолжается, увеличивается расстояние, которое должен преодолевать нейрон в процессе миграции. Вместе с этим меняется способ миграции – теперь нейрон перемещается к месту своего назначения с помощью клеток радиальной глии. Базальный отросток этих клеток прикреплен к пиальной поверхности, а ядро находится в вентрикулярной зоне. Незрелые нейроны прикрепляются к этим клеткам и перемещаются по ним вверх и достигают зону, где формируется кортикальная пластинка (Nadarajah and Parnavelas, 2002). Было описано три этапа радиальной миграции. На первом этапе биполярный нейрон мигрирует из места своего образования выше к субвентрикулярной или промежуточной зоне, где он превращается в мультиполярный нейрон с динамически появляющимися и сокращающимися отростками. На втором этапе миграции мультиполярный нейрон либо достигает верхней части промежуточной зоны, либо разворачивается и мигрирует в сторону вентрикулярной зоны перед тем как начать миграцию к кортикальной пластинке с помощью радиальной глии. На третьем этапе происходит прикрепление нейрона, снова принявшим биполярную форму, к волокнам радиальной глии и перемещение по ней для достижения своего местоположения в развивающемся неокортексе.

Еще один вид миграции нейронов – тангенциальная миграция. Тангенциально мигрируют нейроны, которые образуются во второй пролиферативной зоне, находящейся в вентральной области конечного мозга, где во время внутриутробного периода расположены временные структуры – медиальные, латеральные и каудальные ганглионарные бугорки. Именно они являются матричной зоной для ингибиторных кортикальных интернейронов (Nery et al., 2002). Эти интернейроны перемещаются параллельно слоям формирующегося неокортекса, направляется их перемещение с помощью сигнальных молекул. Результатом описанных процессов миграции является образование упорядоченной шестислойной структуры неокортекса.

Самый первый этап неокортикогенеза – образование препластинки нейронами, мигрирующими из перивентрикулярной области. Затем образуются и мигрируют нейроны, формирующие впоследствии кортикальную пластинку. Они встраиваются в препластинку, разделяя ее на 2 части – маргинальную зону и субпластинку. В маргинальной зоне содержится важный класс клеток, которые называются клетками Кахаля-Ретциуса. Эти клетки выделяют гликопротеин рилин, являющийся стоп-сигналом для мигрирующих нейронов кортикальной пластинки (Bielle et al., 2005). Благодаря рилину формирование кортикальной пластинки идет изнутри – наружу – последовательные волны мигрирующих нейронов проходят через субпластинку и формируют сначала слои VI, затем V, III и II (Stiles et al, 2010; обзор Spalice et.al., 2008).

Очень важную роль в формировании афферентных и эфферентных систем мозга играет субпластинка. Нейроны, входящие в её состав, формируют первые синаптические контакты со всеми афферентными системами головного мозга. Прежде всего (в промежутке между 8 и 12 неделями гестации) синаптические связи с нейронами субпластинки образуют восходящие афференты от ядер среднего мозга (Zecovic N, 1995) и базальных структур переднего мозга (Kostovic I, 1986). Затем, начиная с 13 недели гестации, в субпластинку прибывают таламо-кортикальные афференты, кортико-кортикальные волокна (DeAzevedo et al, 1997). Все эти волокна продолжают расти внутри субпластинки и не покидают ее пределы до 22-24 недели гестации, а потом прорастают в кортикальную пластинку. В то время, пока афферентные волокна таламуса находятся внутри субпластинки, нейроны субпластинки устанавливают синаптические соединения с нейронами кортикальной пластинки слоя IV коры и таким образом, до установления прямого соединения, таламические нейроны активируют кору через нейроны субпластинки. Прямые контакты таламокортикальных афферентов с нейронами слоев IV-VI кортикальной пластинки способствуют элиминации субпластинки (Stiles et al., 2010). После 24 недели гестации большое количество афферентов поступает в субпластинку от развивающегося мозолистого тела и находится там до момента её элиминации. Рост аксонов внутри субпластинки обеспечивается благодаря наличию в её экстраклеточном матриксе специфических молекул, управляющих ростом аксона (Kostovic, 2002). Субпластинка, как структурный элемент мозговой организации, существует во время внутриутробного периода развития. В норме она должна подвергнуться элиминации во время перинатального и раннего постнатального периода. При этом часть нейронов субпластинки выживает и остается в белом веществе головного мозга в виде интерстициальных нейронов. Так как данная разновидность нейронов находится на границе белого и коркового серого вещества, где различные афферентные системы входят

в глубокие корковые слои, считается, что они могут оказывать модулирующее влияние на афферентный поток (Kostovic et al, 2011).

Одним из наиболее хорошо изученных факторов, регулирующих миграцию, является рилин, секретируемый клетками Кахаля-Ретциуса, находящимися в маргинальной зоне. Рилин контролирует радиальную миграцию кортикальных нейронов его действие на клетку опосредовано рецепторами липопротеинов очень низкой плотности Vldlr, ApoER2 в результате чего фосфорилируется молекула Dab1, запуская основной сигнальный каскад рилина в мигрирующем нейроне. У нокаутных по этому белку мышей возникает инверсия ламинарных слоев и невозможность деления препластинки на субпластинку и маргинальную зону (Tissir and Goffinet , 2003). Также мутация или потеря рилинового рецептора или эффекторной молекулы Dab1 ведет к нарушению формирования слоёв коры.

Поскольку важнейшую роль в процессе миграции играют динамические изменения клеточного цитоскелета, мутации в генах, кодирующих белки, являющихся структурными компонентами цитоскелета и регулирующих его изменения, нарушают процесс миграции. К этим белкам относятся: даблкартин (Dcx)- белок, ассоциированный с микротрубочками, филамин А – актин-связывающий белок, Lis1, контролирующий центросомальное позиционирование и нуклеокинез в мигрирующих нейронах, и субъединицы тубулина Tuba1a, Tubb2b и Tubb3 (Manzini and Walsh , 2011). Недавние исследования показали, что важная роль в миграции нейронов принадлежит также GTP - связывающему белку -Rnd2, регулиющему формирование актинового цитоскелета. Этот белок задействован в превращении мультиполярного нейробласта в биполярный в процессе миграции.

Важную роль в поздних стадиях миграции нейронов играют некоторые постмитотические транскрипционные факторы, корегулирующие также позиционирование нейрона в коре и экспрессию им специфических клеточных маркеров. Эти факторы специфичны для глубоких (слой VI и субпластинка) и вышележащих слоев неокортекса. Один из них – Sox 5, который необходим для того, чтобы нейроны глубоких слоев неокортекса могли во время миграции пройти мимо тех, которые уже заняли свои позиции, и расположиться над ними. У мышей с отсутствием данного транскрипционного фактора наблюдается инверсия нижних слоев неокортекса, в то же время миграция нейронов вышележащих слоев не нарушена (Rice and Curran, 2001). То есть Sox 5 необходим для правильного следования аксона к конечной цели. У мышей, мутантных по этому гену, аксоны кортикоталамических нейронов слоя VI и субпластинки ошибочно устанавливали связи с гипоталамусом. Как выяснилось, еще одна функция Sox5 связана с

контролем за правильным местоположением нейронов, предназначенных для субпластинки и глубоких слоев коры. У мышей, у которых отсутствовал данный транскрипционный фактор, часть тех нейронов, которые должны были занять место в субпластинке, ошибочно остаются в составе маргинальной зоны во время разделения препластинки и затем позиционируются в слое II коры (Lai et al, 2008).

Обнаружен еще один транскрипционный фактор, который регулирует различные аспекты постмитотического развития нейронов глубоких слоев неокортекса – это фактор транскрипции семейства T-box - Tbr1. Этот фактор избирательно экспрессируется в кортикоталамических нейронах слоя VI и субпластинки. Одна из его функций заключается в контроле над экспрессией молекулярных клеточных маркеров, специфичных для кортикоталамических нейронов слоя VI коры, путем подавления экспрессии других транскрипционных факторов Fezf2 и Bcl11b в нейронах этого слоя (McKenna et al, 2011). Как было показано в экспериментах, при подавлении экспрессии Tbr1 уровень экспрессии Fezf2 в нейронах слоя VI увеличивается и это приводит к ошибочной проекции данных нейронов в кортикоспинальный тракт. Кроме того, Tbr1 участвует в регуляции нейронной миграции и правильном формировании 6- слойного неокортекса. У мышей, мутантных по гену Tbr1 нейроны субпластинки занимают эктопическую позицию в середине кортикальной пластинки (Han et al., 2011).

Молекулярная идентичность и позиционирование в вышележащих слоях нейронов, образованных позднее, контролируется транскрипционными факторами, отличными от тех, что определяют местоположение и специфичность нейронов, образовавшихся на ранних этапах пролиферации. Один из этих факторов Satb2, который контролирует постмитотическое развитие кортико-кортикальных нейронов слоев II-V. Так как Satb2 участвует в регуляции экспрессии специфических для данного местоположения клеточных белков, у мышей, мутантных по Satb2, нейроны вышележащих слоев экспрессируют белки клеток слоя V, свойственные нейронам с субкортикальными проекциями, и это является причиной ошибочного направления аксонов кортико-кортикальных клеток к субкортикальным целям, и, в результате, агенезии мозолистого тела (Alcamo et al, 2008). Также обнаружено, что отсутствие Satb2 нарушает миграцию нейронов вышележащих слоев. При этом значительная часть нейронов остается в промежуточной зоне и не может войти в субпластинку, однако в течение первой недели после рождения у мышей данная группа нейронов занимает правильную позицию в неокортексе (Zhang et al, 2012). На основе этого факта делается предположение, что Satb2 принимает участие в радиальной миграции нейронов вышележащих слоев неокортекса путем регуляции скорости ее скорости.

Другими транскрипционными факторами, принимающими участие в регуляции миграции нейронов вышележащих слоев неокортекса, являются Pou3f2 и Pou3f3, экспрессируемые в нейронах слоев II-V. Эти транскрипционные факторы контролируют молекулярную идентичность клеток вышележащих слоев неокортекса и, при отсутствии pou3f2 и pou3f3, уменьшается экспрессия специфичных молекулярных маркеров данных нейронов, таких как ядерный рецептор Rorb или рецептор аполиппротеина E Sorl1 (Sugitani, 2002). Также транскрипционные факторы pou3f2 и pou3f3 оказывают влияние на миграцию нейронов и число пролифераций в вентрикулярной и субвентрикулярной зонах. При их отсутствии у мутантных мышей уменьшается относительно нормы количество клеточных делений в вентрикулярной и субвентрикулярной зонах с того момента, когда идет продукция нейронов вышележащих слоев неокортекса. В результате очередность миграции этих нейронов нарушена – они не могут пройти субпластинку, и скапливаются под ней.

Итак, внутриутробное развитие нервной системы складывается из частично перекрывающихся стадий пролиферации, миграции и дифференцировки нейронов. Дефекты молекул, вовлеченных в процесс нейронной миграции, могут быть вызваны генетическими нарушениями или экзогенными факторами и приводить к нарушению миграционного процесса (обзор Spalice et al., 2008). Сбои на этапе миграции нейронов могут приводить к изменению корковой структуры и появлению мальформаций - лиссэнцефалии, гетеротопии, полимикрогирии, шизэнцефалии, фокальной кортикальной дисплазии (обзор Spalice et al., 2008; Guerrini and Parrini, 2010). Тем не менее, есть предположения, что изменение слоистой организации коры могут быть вызваны сбоями также на этапах пролиферации, дифференцировки и апоптоза (Grino and Eberwine, 1997; Guerrini and Parrini, 2010).

Группой японских ученых было сделано исследование, в котором было показано, что изменения макроскопического и микроскопического строения мозга у некоторых больных ДЦП могут быть вызваны нарушениями таких этапов нейроонтогенеза как пролиферации, миграции или дифференциации нейронов (Tsutsui et al., 1999).

В этом исследовании было проанализировано 58 посмертных случаев ДЦП, возраст больных составил от 1 до 38 лет. 82% случаев – младше 20 лет. В результате макроскопического исследования мозга было установлено, что в 77% случаев наблюдались нарушения правильной складчатости коры, которое классифицировалось как микрогирия или пахигирия. Такие морфологические изменения в церебральных извилинах приписываются нарушению ранних этапов нейроонтогенеза (обзор Spalice et al., 2008).

Микроскопическому анализу подверглись 19 случаев ДЦП с типами складчатости микрогирия или пахигирия. Для этого были отобраны срезы коры височной и теменной областей. Фокальная кортикальная дисплазия наблюдалась в 52.6% случаев, гетеротопическое серое вещество обнаружилось в 21% случаев ДЦП, нейронная цитомегалия наблюдалась в 15.8% случаев, а дезориентация нейронов в 68.4% случаев ДЦП. Таким образом, одна из возможных причин ДЦП – нарушение ранних этапов нейроонтогенеза.

2.1.2. Структурно-функциональная дифференцировка нейронов и ее нарушения.

Дифференцировка нейронов начинается уже в процессе миграции нейронов и продолжается после достижения ими места своего окончательного расположения в соответствующем слое развивающегося неокортекса. На данном этапе онтогенеза происходит формирование нейронных сетей, что является следствием роста дендритов, аксонов и установления ими связей с клетками-мишенями. При этом происходит созревание двух важнейших функционально различных популяций нейронов коры: 1 – кортикофугальных нейронов V-VI слоёв, направляющих свои проекции к нижележащим отделам головного и спинного мозга, обычно через внутреннюю капсулу, и 2 – кортикокортикальных нейронов слоёв II-III и частично V слоя, образующих внутрикортковые связи внутри одного полушария, а также транскаллозальные проекции в контралатеральное полушарие головного мозга (Molnár & Cheung, 2006).

Дифференцировка кортикофугальных нейронов. Нейроны этого типа заселяют глубокие слои неокортекса и считаются эволюционно более старыми, чем нейроны верхних слоев. В основе определения специализации проекционных кортикофугальных нейронов лежит избирательное направление роста аксонов, который, как полагают, начинается раньше, чем у других типов нейронов – во время радиальной миграции и особенно интенсивно протекает в интермедиальной зоне (Schwartz et al., 1991; Noctor et al., 2004; Lickiss et al., 2012). Для данных нейронов, образующих кортикоспинальные, кортико-тектальные, кортикобульбарные и кортикоталамические связи, характерна экспрессия определенных генов, мутации которых ведут к установлению "неправильных" контактов. Например, известно, что *Fezf2* и *Stip2* синтезируется только в кортикофугальных нейронах. Высокий уровень синтеза *Stip2* наблюдается в субцеребральных нейронах слоя V, а низкий уровень его экспрессии можно обнаружить в кортикоталамических нейронах слоя VI (Arlotta, 2005). У мышей с отсутствием этих транскрипционных факторов аксоны нейронов слоя V не достигают спинного мозга. *Sox5*

также необходим для образования соответствующих данному слою кортикофугальных проекций. У мышей, мутантных по соответствующему гену, аксоны кортикоталамических нейронов слоя VI и субпластинки ошибочно устанавливали связи с гипоталамусом. Обнаружен еще один транскрипционный фактор, который регулирует различные аспекты постмитотического развития нейронов глубоких слоев неокортекса – это фактор транскрипции семейства T-box – Tbr1. Этот фактор избирательно экспрессируется в кортикоталамических нейронах слоя VI коры и субпластинки. Одна из его функций заключается в контроле над экспрессией молекулярных клеточных маркеров, специфичных для кортикоталамических нейронов слоя VI коры, путем подавления экспрессии других транскрипционных факторов Fezf2 и Bcl11b в нейронах этого слоя (McKenna et al, 2011). Как было показано в экспериментах, при подавлении экспрессии TBR1 уровень экспрессии Fezf2 в нейронах VI слоя увеличивается, что приводит к ошибочной проекции данных нейронов в кортикоспинальный тракт. Некоторые исследователи связывают рост аксонов кортикофугальных нейронов в направлении только что образованной внутренней капсулы с действием секретируемых её клетками хемоаттрактанта Netrin-1 при одновременном супрессорном влиянии хемореpellентов, выделяемых структурами средней линии переднего мозга (Richards et al., 1997).

Исследования мозга плодов разных сроков гестации показала, что дифференцировка эфферентного комплекса нейронов начинается во втором триместре беременности независимо от элиминации субпластинки и опережает созревание ассоциативного комплекса нейронов коры. Одно из исследований было выполнено на мозге плодов 16-25 гестационных недель (Краснощекова и др., 2010). Дифференцирующиеся нейроны на стадии формирования дендритов и включения их в нейрональные сети, были визуализированы с помощью иммуногистохимического маркирования антителами к структурному белку микротрубочек MAP2. Этот белок начинает синтезироваться созревающими нейронами и не выявляется в нейробластах и глиальных клетках; он локализован в соме и дендритах нейронов (Lusk et al., 2008). Результаты данного исследования показали, что первые MAP2 позитивные нейроны, которые по морфологическим признакам можно отнести к пирамидным, появляются с 18 недели гестации в нижней части единого, недифференцированного эмбрионального слоя III-V корковой пластинки. Начиная с 21 недели, количество MAP2 позитивных нейронов растет с преобладанием крупных нейронов, формирующих кортикофугальные связи. К концу второго триместра (25-26 неделя гестации) единый слой III-V в эмбриональном мозге разделяется на отдельные слои – III, IV, V, поперечник MAP2 иммунопозитивных нейронов расширяется. В это время в слое V располагаются преимущественно крупные

проекционные нейроны, а мелкие – вставочные и каллозальные – перемещаются в слой III. При этом количество крупных нейронов заметно возрастает по сравнению с более ранними сроками. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о гетерохронном характере дифференцировки нейронов разных слоев коры в течение 2-го триместра: сначала созревают кортикофугальные нейроны V слоя, а затем, к концу второго триместра, типичную специализацию приобретают кортико-кортикальные нейроны III слоя. Данные этого исследования находят подтверждение в других экспериментальных работах (Краснощекова Е.И. и др., 2007; Зыкин П.А. и др., 2009), также показавших, что утолщение коры развивающегося мозга в период с 16 по 26 неделю гестации происходит преимущественно за счет нижних слоев корковой пластинки, содержащей кортикофугальные пирамидные нейроны.

Здесь необходимо напомнить, что в кортико-кортикальных связях не менее важное значение имеют ассоциативные волокна белого вещества конечного мозга, которые связывают между собой различные участки коры одного полушария, а также образуют межполушарные связи. Период активной дифференцировки ассоциативного комплекса нейронов начинается после становления нейронов эфферентного комплекса и приходится на конец второго — третий триместр беременности с 27 по 36 неделю гестации, после элиминации субпластинки (Краснощекова и др., 2007).

Дифференцировка каллозальных нейронов. В связи с тематикой данной работы, основным объектом исследования которой является мозолистое тело, как главная комиссура конечного мозга, связывающая между собой два его полушария, процесс дифференцировки и морфологическое разнообразие каллозальных нейронов, локализованных в неокортексе, будет рассмотрено более подробно.

Транскаллозальные проекции принадлежат отдельному типу проекционных нейронов неокортекса – каллозальным или комиссуральным нейронам. Центральное скопление миелинизированных и немиелинизированных волокон этих нейронов образует мозолистое тело. В его составе насчитывается около 190000000 аксонов (Paul L.K., 2011). Каллозальные нейроны численно значительно превышают количество кортикофугальных проекционных нейронов: отношение их аксонов к количеству аксонов пирамидного тракта у человека составляет 100:1 (Tomash., 1954; Tomash., Macmillan, 1957). Следовательно, доля транскаллозальных волокон в общем объеме белого вещества конечного мозга является подавляющей, и это означает, что, по-видимому, биологическая роль каллозальных нейронов до сих пор остаётся недостаточно изученной.

Известно, что каллозальные нейроны занимают преимущественно поверхностные слои коры: примерно 80% заселяет слои II/III, около 20% - слой V и совсем небольшое их

количество можно обнаружить в слое VI. При этом проекции, образуемые транскаллозальными аксонами нейронов слоя V/VI, отличаются от проекций, образуемых нейронами II/III слоев. Нейроны глубоких слоев неокортекса имеют двойные проекции, то есть наряду с гомотопическими проекциями в симметричный участок коры контралатерального полушария нейроны слоев V/VI отдают гетеротопические проекции, адресованные в различные структуры головного мозга. На этом основании можно выделить несколько разновидностей таких нейронов. Одни нейроны направляют одну из своих проекций в контралатеральный или ипсилатеральный стриатум, другие нейроны устремляют одну из проекций в контралатеральную или ипсилатеральную премоторную кору, третьи – в контралатеральную или ипсилатеральную сенсомоторную кору (Mitchell and Macklis, 2005; Wilson, 1987; Cauller, 1998). Каллозальные нейроны поверхностных слоев неокортекса также имеют двунаправленные проекции и участвуют в образовании гомотопических проекций к нейронам контралатерального полушария, но их вторая проекция всегда расположена в пределах ипсилатерального полушария и устанавливает связи с пирамидными нейронами слоев II/III и V/VI его коры (Petreanu L. et al, 2007). Существуют данные, что аксоны каллозальных нейронов могут оканчиваться в противоположном полушарии на нейронах пирамидного тракта (Naito et al., 1970). Таким образом, каллозальные нейроны соединяют между собой функционально различные области коры на основе как внутримушарного, так и межполушарного взаимодействия разных типов нейронов неокортекса.

Инициация роста аксонов нейронов слоя V коры, заселенного как каллозальными, так и кортикофугальными нейрональными популяциями, у каллозальных нейронов происходит позже, чем у кортикофугальных. Это имеет огромное значение для выбора пути к своим мишеням, поскольку каждому временному интервалу в течение неокортикогенеза присущи свои навигационные паттерны. Транскрипционным фактором, определяющим рост каллозального аксона к “правильной” клетке-мишени, является экспрессируемый каллозальными нейронами всех слоев неокортекса транскрипционный фактор *Satb2*. На ранних стадиях неокортикогенеза экспрессируемая каллозальными нейронами молекула *Satb2* исключает возможность экспрессии *Stip2*, экспрессируемого кортикофугальными нейронами, путем присоединения к участку, который находится в регуляторной области *Stip2* (Alcamo et al., 2008). Были поставлены опыты, которые показали, что эктопической экспрессии *Stip2* в каллозальных нейронах достаточно для того, чтобы нейроны перенаправляли свои аксоны к субкортикальным целям (Britanova et al., 2008).

Начиная свой путь в выше указанных слоях коры больших полушарий, проекции каллозальных нейронов проходят через несколько промежуточных мишеней, которые становятся точками «принятия решения» о выборе дальнейшего направления движения (Richards et al., 2004). Сначала каллозальные нейроны под влиянием таких молекул-гидов как семафорины Sema3A, посылают свои аксоны вентрально по направлению к промежуточной зоне. При этом Sema3A отталкивают конус роста их нейритов от маргинальной зоны (слоя I неокортекса), а затем, когда он движется вдоль медиальной стенки бокового желудочка – от пролиферативных зон. Семафорины Sema3A, известные как факторы, направляющие рост аксонов у позвоночных, используют свойства как хемореpellентов, так и хемоаттрактантов, а также они поляризуют сами корковые нейроны, способствуя их правильной ориентации в пространстве. Как только аксоны каллозальных нейронов достигают промежуточной зоны, они поворачивают в сторону средней линии, а не следуют латерально в отличие от проекций кортикофугальных нейронов, аксоны которых растут субкортикально, продвигаясь в фарватере внутренней капсулы. Интересно отметить важную особенность каллозальных нейронов развивающегося мозга: в поиске пути к своей мишени их аксонам свойственно испытывать бифуркационное разделение с последующей элиминацией ненужной ветви, которая не смогла найти свою цель (Garcez et al., 2007). Поэтому множество транскаллозальных аксонов, разделяясь, некоторое время движутся как в сторону средней линии, так и в сторону внутренней капсулы, и только спустя некоторое время их субкортикальная проекция подвергается элиминации (Garcez et al, 2007).

Аксоны, рост которых идёт вниз и медиально по направлению к средней линии, проходят через передние отделы коры поясной извилины ипсилатеральной стороны и, меняя траекторию на горизонтальную, пересекают среднюю линию. Серия экспериментов на мышинных эмбрионах показала, что этот процесс проходит в несколько последовательных этапов. Первое, что необходимо для начала формирования мозолистого тела – субстрат, формирующийся при слиянии средней линии полушарий конечного мозга (Silver et al, 1982; Lindwall et al, 2007; Donahoo and Richards, 2009). Слияние средней линии требует элиминации мягкой и паутиной оболочек, находящихся между полушариями. И если вентральные отделы полушарий исходно соединены друг с другом, то процесс фузии гемисфер в дорсальных отделах конечного мозга происходит при воздействии специфических сигнальных молекул, экспрессируемых определёнными структурами, возникающими в ходе эмбрионального развития. Эти структуры располагаются в районе средней линии обоих полушарий и состоят из локальных нейронов и клеточных популяций глии. Среди них выделяют глию серого покрова

(indusium gresium glia - IGG), глию по типу застёжки молнии (midline zipper glia - MZG), клиновидная глию (glial wedge - GW) и субкаллозальный канат (subcallosal sling). Значение данных образований чрезвычайно велико для развития мозолистого тела. Так, например, глиальные клетки MZG ответственны за слияние срединной линии, без которого транскаллозальные аксоны оказываются неспособными её пересечь (Richards et al, 2004). С помощью других образований и сигнальных молекул, которые они секретируют, аксоны каллозальных нейронов пересекают среднюю линию, продвигаются в дорсолатеральном направлении и затем поворачивают к своей цели, следуя по траектории клеток радиальной глии (Shu et al., 2001; Richards et al, 2004). Можно сказать, что клетки навигационных структур средней линии являются типичными промежуточными мишенями для транскаллозальных аксонов на их пути к конечным целям, и такие промежуточные мишени необходимы для того, чтобы преодолевать огромные расстояния, отделяющие каллозальные нейроны от их целей, находящихся в контрлатеральном полушарии.

Первыми аксонами, достигающими средней линии, являются отростки так называемых пионерских нейронов цингулярной коры (примерно на 17 день эмбриогенеза у мышей, а у человека на 13 неделе гестации) (Rash and Richards 2001; Lent et al., 2005), которые формируют ростральные сегменты мозолистого тела вблизи ростральной пластинки. Затем, на один день позже, вдоль проложенной ими траектории, к средней линии продвигаются аксоны глубоколежащих нейронов дорсального неокортекса (Silver et al, 1982). Последними среднюю линию пересекают аксоны нейронов поверхностных слоев дорсального неокортекса. Считается, что растущие мозга аксоны имеют склонность к фасцикуляции. Иными словами, комиссуральные аксоны, пересекающие среднюю линию позднее пионерских, просто выстраивают своё движение строго вдоль последних под влиянием специфических сигнальных белков и, собираясь в пучки, пересекают среднюю линию (Araujo and Tear, 2003). По-видимому, такое свойство аксонов каллозальных нейронов, как фасцикуляция, является естественным продолжением модульного (или колончатого) принципа организации нейронов в различных зонах коры головного мозга. Пучки, скопления или колонки терминалей аксонов каллозальных нейронов обнаружены в двигательной, сомато-сенсорной, зрительной, слуховой, передней ассоциативной и лимбической областях коры у человека, обезьян, кошек и крыс (Jones et al., 1975; Seldon, 1981). Более поздние аксоны каллозальных нейронов растут тангенциально вдоль пионерских аксонов в виде трактов в направлении средней линии благодаря действию экспрессируемого ими рецептора для Sema3A – Neuropilin1, выполняющего роль молекулы-гида. Кроме того, на данный момент для нейронов

глубоколежащих слоев неокортекса, обнаружены и другие молекулы, управляющие пересечением средней линии и поиском аксона своей цели. Одним из таких белков, необходимым для правильного формирования мозолистого тела, является белок Mammalian Enabled (Mena), экспрессирующийся в неокортикальных нейронах слоя II, III, V и регулирующий динамику актинового цитоскелета (Lanier et al, 1999). Mena присоединяется к Profilin – актин связывающему белку, участвующему в обеспечении динамической нестабильности и реструктуризации актинового цитоскелета.

Как уже было сказано выше, клетки клиновидной глии (производная радиальной глии) и глии серого покрова секретируют белки, направляющие движение аксона через среднюю линию. Этим белком является Slit 2, а его рецепторы Robo1 и Robo 2 экспрессируются каллозальными нейронами. Как показали эксперименты *in vitro*, Slit 2 действуют через Robo рецепторы таким образом, что комиссуральные аксоны отталкиваются от средней линии после ее пересечения. Предполагается, что экспрессия Slit2 клетками GW и IGG нужна для того, чтобы канализировать рост аксонов внутри мозолистого тела (Lopez-Bendito et al., 2007), а также распределять их позиции в нём по дорсо-вентральной оси (Richards et al., 2004). Не последнюю роль белки Robo играют и в фасцикуляции транскаллозальных аксонов. Нетрин 1 и его рецептор DCC также принимает участие в формировании мозолистого тела. Он экспрессируется пионерскими аксонами и является хемоаттрактантом для более поздних каллозальных нейронов, направляющим рост их аксонов к средней линии. (Fazeli et al, 1997). Еще одним хемоаттрактантом, направляющим рост транскаллозальных аксонов к средней линии является белок Semaphorin-3C (Sema3C), секретируемый клетками субкаллозальной области. Обнаружено, что рецептором для Sema3C в каллозальных нейронах является рецептор Нетрина1 – DCC (Gu et al, 2003). Кроме длинно-дистантных сигналов, важную роль в направлении роста аксона играет коротко-дистантные сигналы. Одним из таких сигналов, задействованных в формировании мозолистого тела, является сигнал, возникающий при взаимодействии эфринов и их рецепторов (Lindwall et al, 2007). Eph рецепторы являются рецепторными тирозин киназами. Как сам рецептор, так и его лиганд являются молекулами, встроенными в мембрану и поэтому взаимодействие между ними осуществляется с помощью прямого контакта клетка-клетка. Взаимодействие между рецептором и лигандом ведет к появлению сигнала в обеих клетках. Как показали исследования, эфрины В класса и их рецепторы экспрессируются в каллозальных аксонах и в прилегающей к мозолистому телу области. Например, в каллозальных аксонах экспрессируются молекулы ephrinB1 и ephrinB2, а комплементарная им молекула EphB2

находится в клиновидной глии и сером чехле. Эфрины и их рецепторы способствуют пересечению каллозальными аксонами срединной линии (Mendes et al, 2006).

Пройдя среднюю линию, транскаллозальные аксоны снова разворачиваются и начинают двигаться уже в дорсо-латеральном направлении, через поясную извилину контрлатеральной стороны к неокортексу. Важным фактором, направляющим рост аксона после пересечения средней линии является белок Wnt5a. Он создает градиент вокруг мозолистого тела и действует как репеллент на конус роста аксона через рецептор Рус (рецепторный тримерный G-белок тирозинкиназа). Кроме того, через этот же рецептор Wnt5A передает сигнал, стимулирующий рост аксона (Hutchins et al, 2011). Перемещаясь внутри гемисферы, аксоны каллозальных нейронов, по-видимому, используют механизмы, подобные тем, которые используются нейронами ядер таламуса, посылающими свои проекции к коре. Эти механизмы связаны с последовательностью, в которой таламо-кортикальные аксоны покидают таламус в зависимости оттого, какую исходную позицию по росто-каудальной оси ядра они занимали, а также с молекулами, экспрессирующимися в вентральных отделах конечного мозга, которые поддерживают росто-каудальные паттерны (Richards et al., 2004). Как только аксонами каллозальных нейронов выбран путь, по которому они будут продвигаться к коре, они начинают расти вдоль волокон радиальной глии в дорсальном направлении в сторону к кортикальной пластинке. Процесс созревания каллозальных нейронов и роста их аксонов заканчивается установлением синаптического контакта с клетками-мишенями неокортекса контрлатерального полушария. Этому способствуют как факторы роста, такие как FGF8, так и транскрипционные факторы Emx2 и Pax6.

Таким образом, для направленного роста транскаллозальных аксонов имеют значение несколько принципиальных факторов: локализация конуса роста аксона относительно трёх осей – дорсо-вентральной, росто-каудальной, медио-латеральной, последовательность появления и элиминации различных временных структур, связанных с навигацией, и разнообразие как самих обеспечивающих рост в правильном направлении сигнальных молекул, так и функций каждой из них.

Помимо вышеперечисленных временных структур средней линии для развития мозолистого тела чрезвычайно важно наличие ещё двух временных образований, влияние которых характерно для второй половины внутриутробного периода развития (18-34 недели гестации), когда рост транскаллозальных волокон протекает наиболее интенсивно. Этими образованиями являются каллозальная септа и субкаллозальная зона. Они также располагаются в области средней линии и совместно создают бороздки или желобки, в которые укладываются пучки каллозальных волокон, пересекающие среднюю линию

(Jovanov-Milosevic et al., 2006; Kostovic et al., 2002). Каллозальная септа берёт начало на вентральной поверхности мозолистого тела и внедряется в него с двух сторон, разделяя на множество неравных сегментов. На горизонтальном срезе эта структура выглядит как тонкие перемишки по ходу переднезадней оси мозолистого тела, а на срединно-саггитальном срезе – как радиально направленные полосы более широкие в своей нижней части. Такая сегментация мозолистого тела у человека описана в работах Bayer и Altman (2005) и Rakic и Zecevic (2003). В области колена и передней части ствола мозолистого тела эти перегородки представлены более часто, а пространства между ними более равномерные. В перешейке их количество очень незначительно, но в валике количество перегородок снова возрастает, хотя и не достигает их количества в передних отделах мозолистого тела. На клеточном уровне септа состоит из NeuN позитивных нейронов, глимальных волокон и астроцитов. Для нейронов каллозальной септы характерна экспрессия Sema3A, причем в середине гестации экспрессия этого белка обнаружена в пределах передней трети мозолистого тела, а также над сводом (Judas et al., 2005). DWI исследование белого вещества плода на сроке 18-37 недель показывает снижение значения значений FA в колоне мозолистого тела, что указывает на более низкую плотность волокон (Kasprian et al., 2008).

Другая временная структура второй половины гестации – субкаллозальная область – занимает пространство между мозолистым телом и сводом и представлена клетками подобными нейронам с длинными волнистыми отростками, крупными клетками, подобными глиальным, радиальной глией и нейронами, как мигрирующими, так и зрелыми. В середине гестации боковые парамедианные порции субкаллозальной области постепенно трансформируются в субвентрикулярную зону дорсальной стенки неокортекса конечного мозга (Zecevic et al., 2005). Некоторые клетки субкаллозальной области также, как и клетки септы, экспрессируют Sema3A (Judas et al., 2005). Как каллозальные септы, так и субкаллозальная область претерпевают инволюцию в раннем постнатальном периоде. Большинство исследователей предполагает, что описанные две временные структуры участвуют в поддержке, направлении и упорядочивании каллозальных аксонов.

По разным данным передние отделы мозолистого тела завершают своё формирование между 16 – 20 неделями гестации, а между 18 и 24 неделями – формируются задние отделы (Arash Samadi et al., 2013). Иначе говоря, основной этап формирования этого анатомического образования приходится на второй триместр внутриутробного развития. К концу второго триместра гестации MAP2-позитивные пирамидные нейроны отчетливо представлены в слое III неокортекса (Краснощёкова и др., 2010).

Единого представления о том, в какой последовательности формируются сегменты мозолистого тела, у исследователей пока нет. До недавнего времени общепринятым считалось мнение, что мозолистое тело формируется спереди назад по ростро-каудальной оси, и первые порции аксонов пенетрируют временные срединные комиссуральные образования в области рострума, следующие порции образуют колено мозолистого тела, затем появляется ствол и, в конце концов, валик (Byrd, 1978). Но существуют и другие версии. Так, Ren и соавторы (2006) предполагают, что и клюв, и колено, и ствол мозолистого тела начинают формироваться примерно в одно и то же время. Интересно, что некоторые авторы, опираясь на такие методы нейровизуализации, как МРТ, предполагают, что первые аксоны пересекают среднюю линию одновременно как в области рострума, так и в области передней части будущего ствола мозолистого тела. Причем в первом случае это происходит за счет пионерских аксонов нейронов цингулярной коры, а во втором – источником самых ранних аксонов служат проекции, пересекающие среднюю линию в области будущей гиппокампальной комиссуры свода, после чего к тем и другим добавляются аксоны, формирующие колено (чуть раньше) и валик соответственно (Richards et al., 2004). Такая модель, как считают авторы, объясняет возникновение врожденных аномалий развития мозолистого тела в любом его сегменте. Наконец, в последнее время появились данные о том, что первые комиссуральные волокна мозолистого тела появляются на уровне зачатка гиппокампа. Они дают начало спайке свода, которая занимает значительную часть валика мозолистого тела. А дальнейшая дифференцировка каллозальных структур продолжается в обоих направлениях – рострально, в сторону клюва и каудально, к валику (Huang et al., 2009).

Если говорить о вентро-дорсальной оси, по которой строится мозолистое тело, то в настоящее время считается, что чем более медиально в коре головного мозга расположены каллозальные нейроны, тем более дорсально их проекции пересекают среднюю линию. Дорсальнее всех внутри мозолистого тела находятся пионерские аксоны, идущие от самой медиальной области коры мозга – цингулярной коры (Richards et al., 2004), в то время как более поздние волокна, посылаемые от нейронов дорсолатеральных областей неокортекса, располагают вентрально относительно пионерских аксонов (Tovar-Moll et al., 2007).

Исследование методом ДТИ головного мозга плода на 19 неделе внутриутробного развития демонстрирует характерную форму лучистости мозолистого тела, наблюдаемую у новорожденных. Однако, на этой стадии площадь поперечного сечения ствола мозолистого тела составляет только 5% от таковой у пятилетнего ребёнка и половину от этой площади, представленной у новорожденного, у которого основной этап процесса миелинизации только начинается (Huang et al., 2006, 2009). Но следует отметить, что в

течение развития мозолистого тела происходит не только избыточное увеличение количества транскаллозальных волокон, но и редукция их в определённое время. Кратковременное уменьшение площади поперечного сечения мозолистого тела у человека наблюдается после 32 недель гестации и продолжается примерно до 2-х месяцев постнатального развития, что является следствием ретракции образовавшихся в избытке аксонов (Clarke et al., 1989).

Уже в процессе созревания каллозальных нейронов постепенно начинается миелинизация образуемых ими аксонов. Однако миелинизация занимает довольно продолжительный промежуток времени. Начало её у человека приходится на второй триместр внутриутробного периода развития, а наиболее активно выражена, как уже отмечалось выше, в первые месяцы после рождения ребёнка. Этот процесс тесно связан с созреванием олигодендроцитов, поскольку только зрелые клетки олигодендроглии синтезируют белки миелина. Важно иметь в виду, что миелинизация волокон происходит не синхронно – ей также, как и прочим процессам, протекающим в развивающемся мозге, присуща гетерохронность. Так, по разным данным кортикофугальные волокна пирамидного тракта миелинизируются с 10-го месяца гестации до 3-х лет, проекционные волокна основных комиссур – с 4-го месяца после рождения по 10-й год жизни; дольше всего миелинизируются ассоциативные волокна коры полушарий мозга – со 2-4-го месяца после рождения с постепенным затуханием этого процесса к 20 годам жизни.

2.1.3. Аномалии развития мозолистого тела.

Воздействие разнообразных повреждающих факторов на этапе миграции и дифференцировки нейронов может приводить к таким патологическим изменениям, как перивентрикулярная лейкомаляция или разнообразные виды агенезий мозолистого тела.

Вид патологии во многом зависит от времени воздействия неблагоприятного фактора. Как было показано выше, дифференцировка нейронов эфферентного и ассоциативного комплекса коры приходится на разные этапы гестации (Краснощекова и др., 2007, 2010; Зыкин и др., 2009). Дифференцирующиеся нейроны более уязвимы по сравнению со зрелыми нервными клетками (Жаботинский, 1965). В результате нейроны в своём становлении проходят через критические периоды, хотя понятно, что для кортикофугальных и кортико-кортикальных популяций нейронов сроки этих периодов различаются (Краснощекова и др., 2007, 2010; Зыкин и др., 2009). Соответственно, в большей степени страдает та система нейронов, которая, проходя через критический период развития, подвергается воздействию неблагоприятного фактора.

Агенезии мозолистого тела. Агенезия мозолистого тела может быть полной или частичной. В литературе под агенезией мозолистого тела, как правило, подразумеваются следующие состояния:

– Полная агенезия мозолистого тела – это врожденная патология, характеризующаяся полным его отсутствием;

– Гипогенезия мозолистого тела, также известная как частичная агенезия - врожденная патология, характеризующаяся частичным отсутствием мозолистого тела. В случаях частичной агенезии как правило отсутствует задняя часть мозолистого тела, значительно реже – передняя (Чернышева и др., 2012);

– Гипоплазия мозолистого тела – состояние, при котором мозолистое тело полностью сформировано, но оно существенно тоньше относительно нормы.

Изолированная агенезия мозолистого тела – это полное отсутствие мозолистого тела, при котором не обнаруживаются других мальформаций (полимикрогирии, гетеротопии, шизэнцефалии). Но обычно агенезия сочетается с другими врожденными аномалиями головного мозга.

Патоморфогенез агенезии мозолистого тела, включает несколько вариантов механизмов развития. Это может быть избирательная гибель кортико-кортикальных нейронов (Краснощекова и др., 2010) или вторичная регрессия нейронов, а также дефицит корковых нейронов (Barkovich et al., 2006).

Причинами различных видов агенезий мозолистого тела могут являться: генетические дефекты, нарушения созревания глиальных клеток или дефекты средней линии полушарий (Donahoo and Richards, 2009), гипокси-ишемические поражения развивающегося мозга, пренатальное воздействие алкоголя, гормональные заболевания матери в период внутриутробного развития. Эти, а также и многие другие отклонения на ранних этапах нейроонтогенеза, а чаще на средних сроках гестации приводят к фокальным или генерализированным нарушениям развития белого вещества головного мозга (Barkovich et al., 2006; Arash Samadi et al., 2014).

Вовлеченность генетических изменений в формирование агенезии мозолистого тела подтверждают данные о том, что у 10% больных обнаруживаются хромосомные аномалии, а у 20-35% данное расстройство является одним из проявлений генетического синдрома с установленными мутациями (Bedeschi, 2006). Примерами таких синдромов являются: XLAG – (X-связанная лиссэнцефалия с аномалией гениталий), синдром MASA, синдром Андерманна и т.д.

XLAG вызывается мутацией гена из гомеобоксного домена, родственного *Aristaless* (Arx). Основными клиническими симптомами при данной патологии являются

трудно поддающиеся лечению эпилептические припадки, агенезия мозолистого тела и лиссэнцефалия. У мышей, нокаутных по гену *arh*, наблюдались похожие проявления, а вместе с ними выраженный дефицит кортикальных интернейронов, который, возможно, является объяснением трудно поддающихся лечению припадков у данной группы больных (Bonneau et al., 2002; Sherr E.H., 2003).

Синдром MASA вызывается мутацией гена *L1 cam*, кодирующего молекулу нейрональной клеточной адгезии *L1CAM*. Основными симптомами при данном заболевании являются: агенезия мозолистого тела, гидроцефалия, спастическая параплегия (Demyanenko et al, 1999; Itoh et al, 2004).

Синдром Андерманна связан с мутацией гена *kcc3*, кодирующего котранспортер *Kcl* – молекулу *Kcc3*. Основные симптомы, свойственные данному заболеванию – прогрессирующая нейропатия и деменция в сочетании с агенезией мозолистого тела (Boettger, 2003).

Одним из примеров, когда агенезия мозолистого тела является следствием спорадической мутации, является синдром Моуат-Вильсона, при котором, помимо агенезии мозолистого тела, наблюдаются умственная отсталость, врожденные сердечные нарушения, микроцефалия и эпилепсия. Данная мутация, как правило, вызвана появлением преждевременного стоп-кодона или сдвигом рамки считывания в гене *Zeb2* (Mowat et al, 2003).

Кроме вышеперечисленных, известно большое количество других генетических мутаций, с наличием которых связана агенезия мозолистого тела, что говорит о полигенетической природе данной аномалии.

Одновременн существуют данные в пользу того, что агенезия мозолистого тела может быть вызвана воздействием определённых внешних факторов. Например, известно, что при фетальном алкогольном синдроме также нарушается формирование мозолистого тела. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что воздействие алкоголя в период внутриутробного развития приводит к нарушению процессов глиогенеза и глио-нейронального взаимодействия (Evgard, 2003). Как показали эксперименты *in vivo*, воздействие этанола ведет к изменениям в процессе миграции нейробластов и клеток радиальной глии, а также негативно сказывается на созревании клеток астроглии и миелинизации (Guerra et al, 2001). В первичной клеточной культуре у астроцитов под воздействием этанола снижалось количество митотических клеток, ухудшался процесс роста и дифференцировки клеток. Также было обнаружено, что при воздействии алкоголя во время эмбрионального развития, задерживается начало экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (*Gfap*), снижается количество

матричной РНК Gfar в первичной культуре клеток радиальной и астроцитарной глии. Предполагается, что этанол влияет на процесс транскрипции Gfar, что приводит к снижению его экспрессии в процессе генеза астроглии (Guerra et al., 1997). Еще одна интересная находка, сделанная на первичной клеточной культуре, заключается в том, что под влиянием этанола у астроцитов снижается способность секретировать факторы роста, а у нейронов снижается уровень экспрессии рецепторов к ним (Guerra et al., 2001). Есть данные о том, что этанол нарушает транскрипцию и биохимические функции молекулы нейрональной клеточной адгезии L1 Cam (Greenberg, 2003).

Другим примером негативного воздействия внешних факторов на развитие мозолистого тела плода является влияние дисгормональных процессов у матери. Так, результаты одного исследования показали уменьшение размеров колена и, что интересно, увеличение валика мозолистого тела, а также их деформацию у детей, матери которых страдали гипотиреозом (Arash Samadi et al., 2014).

В одной из работ (Barkovich et al., 2006) были изучены мальформации, сопутствующие агенезии мозолистого тела, и на основании результатов исследования были сделаны выводы о том, что агенезия может быть следствием эмбриональной патологии развития головного мозга, в результате которой уменьшается общее количество белого вещества. В целях исследования были изучены данные МРТ-диагностики 142 пациентов. У 82 из них была диагностирована агенезия мозолистого тела, а у оставшихся – гипогенезия (недоразвитие). Только 2% больных имели изолированную агенезию мозолистого тела. У остальных испытуемых эта патология сопровождалась другими нарушениями. Исследуемые с аномальным мозолистым телом в 50% случаев имели разного рода сопутствующие мальформации (пахигирия, полимикрогирия, гетеротопия). У многих наблюдались аномалии средней линии (включая изменения передней (60%) и гиппокампальной комиссуры (70%), межполушарную кисту (14%) и липому (2%) и у нескольких пациентов были зафиксированы аномалии мозжечка и ствола мозга. Практически у всех испытуемых было отмечено общее уменьшение количества белого вещества головного мозга за пределами комиссур.

В данном исследовании число пациентов с изолированной агенезией или гипоплазией мозолистого тела было крайне незначительно. Это согласуется с данными другого исследования, где только у одного пациента из 32 была обнаружено изолированное нарушение (Barkovich, 1988). На основе этих результатов авторы приходят к выводу, что причиной такого нарушения может быть патология эмбриогенеза, в результате чего образуется дефицит нейронов или происходит их вторичная регрессия. В данном случае вторичная регрессия аксона может быть следствием отсутствия

необходимого для его выживания фактора роста, выделяемого клетками-мишенями при установлении нужного синаптического контакта. Возможно дисгенезии и, соответственно, снижение объема волокон белого вещества являются результатом валлеровской дегенерации аксонов в критические для развития коры периоды развития (Краснощекова и др., 2015).

Согласно данным Ashok Panigrahy и соавторам (2005) диспластическое каллозальное истончение у детей с ДЦП вызвано как фокальной потерей белого вещества, непосредственно прилегающего к желудочкам, так и диффузным повреждением волокон в пренатальном периоде развития. Авторы этих данных провели МРТ-исследование 70 детей с ДЦП и выяснили, что толщина ствола мозолистого тела положительно коррелирует с объемом белого вещества мозга у детей с ДЦП и задержкой развития независимо от гестационного возраста. На МР-изображениях детей со спастической диплегией выявлялось усиление и неоднородность сигнала, идущего от перивентрикулярного белого вещества в комплексе с желудочковой дилатацией. Эти МР-признаки характерны для часто регистрируемой у детей с ДЦП перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

В аспекте неврологической патоморфологии ПВЛ имеет два известных компонента: фокальный и диффузный. Желудочковая дилатация, которая наблюдается в ассоциации с перинатальным повреждением белого вещества, как считается, связана не только с очагами некроза перивентрикулярного белого вещества, но и с диффузным поражением белого вещества головного мозга, что является ключевым фактором в патогенезе ПВЛ (Ashok Panigrahy et al., 2005).

Перивентрикулярная лейкомаляция. Данная патология является одной из основных находок у недоношенных детей с ДЦП. Механизм формирования перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) - избирательная гибель нейронов в перивентрикулярной области вследствие гипоксико-ишемического повреждения (Folkerth, 2005).

Под ПВЛ понимают мелкоочаговые инфаркты белого вещества в перивентрикулярной области. В процессе морфогенеза очаги проходят три стадии: 1) развития некроза, 2) резорбции и 3) формирования глиозного рубца или кисты. Очаги некрозов сопровождаются другими повреждениями перивентрикулярного белого вещества – “диффузным компонентом ПВЛ”- с участками погибших преолигодендроцитов, некрозом капилляров, пролиферирующей микроглии и астроглии (Haynes et al., 2003; Kinney et al., 2004). Такие диффузные изменения могут нарушать

процесс созревания олигодендроцитов и приводит как к гипомиелинизации, так и к уменьшению количества белого вещества головного мозга (Volpe, 2001).

Предпосылкой для формирования ПВЛ при гипоксико-ишемических воздействиях служат следующие факторы: с одной стороны, это повышенная уязвимость дифференцирующихся эфферентных нейронов и преолигодендроцитов, проходящих через критический период развития во втором триместре беременности, а с другой – воздействие таких негативных факторов как окислительный стресс с образованием свободных радикалов и привлечением провоспалительных цитокинов. Также важную роль в развитии ПВЛ играет повышенная уязвимость самой перивентрикулярной зоны к ишемическим расстройствам из-за особенностей кровоснабжения мозга плода.

Роль свободных радикалов и цитокинов в формировании ПВЛ заключается в повреждающем действии на созревающую олигодендроглию. Дифференцирующиеся олигодендроциты доминируют в перивентрикулярной области развивающегося мозга в тот промежуток времени, когда вероятность развития ПВЛ максимальна (24 – 32 неделя гестации) (Volpe, 2001). Последовательное окисление супероксидов достигается согласованной работой следующих ферментов: цитозольной и митохондриальной супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионовой пероксидазой. Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода. Каталаза необходима для превращения перекиси водорода в воду и кислород, в то время как глутатион защищает каталазу от инактивации под воздействием высоких концентраций перекиси водорода.

Результаты экспериментов *in vitro* показали, что незрелые олигодендроциты при неблагоприятных условиях склонны накапливать свободные радикалы, и, подвергаясь окислению ими, в итоге погибают, в то время как зрелые олигодендроциты и астроциты не повреждаются. Это объясняется тем, что у зрелых олигодендроцитов уровень экспрессии магний содержащей митохондриальной супероксиддисмутазы существенно выше, чем в незрелых (Baud et al, 2004). Иммуногистохимические исследования белого вещества развивающегося мозга показали, что экспрессия каталазы и глутатиона в развивающихся олигодендроцитах начинается с 21 недели гестации и достигает уровня экспрессии зрелых клеток только к 30 неделе, а экспрессия супероксиддисмутазы начинается после 27 недели и достигает уровня зрелых клеток к 40 неделе (Baud et al., 2004). Задержка экспрессии супероксиддисмутазы относительно других антиоксидантных ферментов, по-видимому, может препятствовать эффективной детоксикации супероксидрадикалов.

В литературе имеются данные о возможном участии провоспалительных цитокинов в формировании ПВЛ. Хориоамнионит, другие внутриутробные инфекции могут вызывать трансплацентарный переход цитокинов, привлекаемых в ответ на воспалительную реакцию, в кровоток плода или продукцию цитокинов самим плодом. Цитокины могут преодолевать ГЭБ и вызывать токсические эффекты в уязвимых участках развивающегося мозга (Loscher, 2000), содержащих глиальные клетки, на поверхности которых имеются рецепторы к этим молекулам. При ПВЛ в паренхиме мозга обнаруживаются такие цитокины как интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 2 и 6 (Yoon, 1997). Известно, что интерферон гамма оказывает прямой токсический эффект на развивающиеся олигодендроциты, провоцирует активность синтазы азота в астроцитах, а также пролиферацию астроглии и микроглии (Lee, 1993). На основании этих данных предполагают, что этот цитокин может играть важную роль в повреждении белого вещества головного мозга при ПВЛ, в особенности диффузного компонента.

Также в формировании ПВЛ немаловажную роль играют особенности кровоснабжения вентрикулярной зоны в развивающемся мозге плода. Глубокие слои перивентрикулярного белого вещества являются зоной смежного кровоснабжения между передней, средней и задней мозговыми артериями. Сосудистые анастомозы в эти сроки гестации слабо развиты, и поэтому нарушение тока крови по глубоким артериям может вызывать снижение перфузии мозговой ткани, что ведет к развитию перивентрикулярной ишемии. Важно отметить и особенность строения стенок самих незрелых сосудов плода. Такие сосуды представляют собой густую и обильную сеть своеобразных тонкостенных каналов и лакун, расположенных в субэпендимальной и перивентрикулярной зонах. Вследствие такого строения стенки незрелых сосудов легкоранимы, что создаёт предпосылки для возникновения кровоизлияний в прилежащие области. Ранее было показано, что перивентрикулярная сосудистая сеть трансформируется в зрелую, когда исчезает герминативный матрикс, а это полностью происходит только на 8-ом месяце внутриутробного развития (Стольный, 1997; De Reuck, 1984). Результаты гистохимического исследования сосудов плода на сроках до 28 недель гестации (Anstrom et al., 2002) показали сниженное количество щелочной фосфатазы в перивентрикулярной области, что подтверждает их функциональную незрелость. Кроме того, у плода еще отсутствует компенсаторный механизм ауторегуляции мозгового кровотока, поэтому в ответ на изменение системного кровяного давления перераспределения кровоснабжения в пользу головного мозга плода не происходит (Tsuji et al, 2000).

2.2. Характеристика форм детского церебрального паралича

Детский церебральный паралич представляет собой полиэтиологическое, полисиндромальное заболевание. Под ДЦП подразумевают группу хронических, непрогрессирующих нарушений двигательных функций и позы, обусловленных поражением незрелого мозга. Несмотря на то, что основная область поражения – моторная система, данное заболевание сопровождается когнитивными и сенсорными расстройствами (Schaefer, 2008; Luca et al, 2012; Пальчик А.Б., 2009).

В настоящее время установлено, что в этиологии ДЦП ведущую роль играют пренатальные факторы. По мнению большинства исследователей, ДЦП приблизительно в 90% случаев формируется за счет пренатальных факторов и только в 10% данное заболевание развивается вследствие родовой травмы, менингоэнцефалитов и других интра- и постнатальных заболеваний (Пальчик А.Б., 2009).

Воздействия неблагоприятных факторов во время эмбриогенеза нарушают сложный процесс формирования нервной системы, и одним из возможных результатов данного негативного влияния является ДЦП. Такими неблагоприятными факторами могут быть: внутриутробные инфекции плода (краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз, герпес и др.) (Schendel et al., 2001), сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания матери, токсикозы беременной, иммунологическая несовместимость крови матери и плода, психические травмы, физические факторы, некоторые лекарственные препараты. Основным механизмом действия вышеперечисленных факторов – длительная внутриутробная гипоксия (Пальчик А.Б.). Основными факторами риска развития ДЦП считаются: многоплодная беременность, сепсис новорожденного и внутриутробные инфекции, а также перивентрикулярная лейкомаляция (Vabcock et al., 2009; Peralta-Carcelen et al., 2009; Nelson, 2008; Keogh et al., 2006).

Патоморфологические изменения при ДЦП крайне разнообразны и зависят от ряда параметров, при этом важную роль, вероятно, играет время воздействия патогенного агента. У больных с ДЦП чаще всего обнаруживают: перивентрикулярные повреждения белого вещества головного мозга, в т.ч. в результате очаговых кровоизлияний (примерно у 50%), мальформации (полимикрогирия, пахигирия, лиссэнцефалия, гетеротопия, агенезия мозолистого тела и др. – около 10%) и являющиеся следствием гипоксико-ишемических расстройств диффузную энцефалопатию (обширные поражения кортикального/субкортикального серого и белого вещества, например мультикистозная энцефаломалиция) или фокальные ишемические повреждения (например, порэнцефалия – около 18%) (Krägeloh-Mann, 2007; Пальчик А.Б.).

Первая классификация ДЦП была предложена З. Фрейдом в 1897 (Freud, 1897) году и включала в себя гемиплегию и церебральные диплегии (генерализованная ригидность, параплегическая ригидность, двусторонняя гемиплегия, генерализованная хорья и двойной атетоз).

В современной классификации на основе клинической картины различают следующие формы ДЦП: спастическую, дискинетическую (гиперкинетическую) и атаксическую (Hagberg et al., 1993). Основная часть случаев ДЦП (65%) приходится на спастическую форму, 19% на гиперкинетическую и 10% на атаксическую (Пальчик А.Б.).

Основное проявление всех спастических форм ДЦП – стойкое повышение мышечного тонуса, повышение глубоких рефлексов (непроизвольное сокращение мышцы в ответ на раздражение содержащихся в ней рецепторов мышечных веретен, которое, в свою очередь, обусловлено пассивным растяжением мышцы), появление патологических пирамидных знаков (группы патологических рефлексов, которые возникают вследствие поражения предцентральной области коры головного мозга, либо кортикоспинальных или кортиконуклеарных проводящих путей), снижение мышечной силы. Спастическая форма ДЦП включает в себя следующие подтипы: гемиплегия, квадриплегия, диплегия.

Гемиплегическая форма характеризуется преимущественно поражением гомолатеральных конечностей, при этом рука вовлечена больше, чем нога. Для этой формы характерна поздняя манифестация (после 2 – 3 месяцев постнатальной жизни), динамика от мышечной гипотонии к гипертонии по мере формирования кортико – спинальных проводников.

Квадриплегический вариант характеризуется вовлечением всех 4-х конечностей в патологический процесс. Данная форма характеризуется чрезвычайной активностью шейно-тонических рефлексов, резкой задержкой выпрямляющих реакций, а в связи с вовлечением верхней половины туловища, рук и лицевой мускулатуры сопровождается выраженной задержкой моторного и речевого развития, псевдобульбарным синдромом (неврологический синдром, обусловленный двусторонним прерыванием корково-ядерных трактов). Для этой формы ДЦП типично быстрое развитие костных деформаций и контрактур.

При диплегической форме происходит вовлечение всех 4 конечностей, однако, ноги поражены значительно более выражено, чем руки. Вовлечение рук может быть различным – от легкой моторной неловкости до выраженных парезов с симметричным распределением нарушений. Сроки манифестации клинической манифестации, как правило, в 2-3 месяца после критических сроков миелинизации кортико-спинальных путей. В тяжелых случаях клиническая картина может появляться уже в первые недели

жизни. Отмечаются стойкие лабиринтные и шейно-тонические рефлексy, глубокие рефлексy повышены, также наблюдается задержка выпрямляющих реакций.

Основные нарушения при дискинетической форме ДЦП – это гиперкинезы и флюктуирующий мышечный тонус. Как правило, при этой форме заболевания страдают все 4 конечности. Динамика мышечного тонуса при данной форме имеет свои особенности: постнатальная мышечная гипотония трансформируется в мышечную гипертонию после 2-3 месяцев, а затем на фоне ослабления гипертонуса формируются дистонические атаки. Как правило, гиперкинезы развиваются к концу первого года жизни, но в тяжелых случаях могут возникать и в первые месяцы после рождения.

Атактическая (атактически-астатическая, атактически-атоническая форма ДЦП) обусловлена поражением лобных отделов коры головного мозга, лобно-мозжечковых путей и мозжечка. Преобладание поражения того или иного структурного образования определяет доминирование клинических симптомов заболевания: мышечной гипотонии/атаксии. Основное проявление данной формы ДЦП – мышечная гипотония, которая проявляется после рождения и может сохраняться всю оставшуюся жизнь, однако на этом фоне могут быть повышены глубокие рефлексy. При этом варианте ДЦП мало выражены тонические и лабиринтные рефлексy. Мозжечковая симптоматика возникает на фоне развития произвольной моторики и проявляется в расстройствах координации, интенционном треморе. При этой форме значительно замедляется формирование реакций выпрямления, что приводит к задержке посадки и ходьбы. Достаточно типичны такие нарушения: деформации грудной клетки, искривление позвоночника, вывихи тазобедренных суставов и грыжи.

При ДЦП могут поражаться различные участки коры – связанные и несвязанные с двигательной функцией. Поэтому клиника ДЦП весьма разнородна. Двигательные нарушения могут сопровождаться: эпилептическими приступами, задержкой психического развития, нарушениями зрения и слуха, поведения (СДВГ, аутизм), нарушениями речи. Данные об этих нарушениях суммированы в таблице, приведенной в книге Пальчика А.Б.

Тип нарушений	Клинические особенности	Частота выявления
Когнитивные нарушения	Задержка психического развития 1. Редко встречается при геми- и диплегии 2. Часто ассоциируется с хореоатетозом 3. Часто ассоциируется с припадками	30-77%

Нарушения речи	1.Разнородная группа с различными нарушениями артикуляции, дисфазиями, нарушениями слуха 2. Часто ассоциируется с задержкой психического развития	40%
Нарушения поведения	1.Полный спектр расстройств поведения от синдрома гиперактивности и дефицита внимания до аутизма 2.Нет специфических нарушений 3.Нарушения поведения часто становятся ведущим проявлением ДЦП	50%
Сенсорные нарушения Нарушения зрения Нарушения слуха	1.Часто поддаются коррекции 2.Гемиплегия встречается у 25% детей с гемиплегией 3. Нарушение рефракции у половины всех детей с ДЦП 1.Преобладают при ДЦП вследствие ядерной желтухи и TORCH-инфекций.	0-90% 10%
Соматосенсорные нарушения Судорожные припадки	1. Часты нарушения стереогнозиса 2.Фактор влияющий на координацию движений руки и ноги 3.Ассоциируются с низким ростом, но не с мышечной атрофией. Ассоциированы со спастическими формами ДЦП и низким интеллектом	50% детей с гемиплегией 30-40%

Дифференциальный диагноз в некоторых случаях весьма затруднителен, так как, во-первых, ДЦП представляет собой группу синдромов, а не нозологическую форму как таковую, во-вторых, ДЦП имеет различные клинические формы, что делает спектр заболеваний, от которых надо отличать именно эту патологию, достаточно широким. Среди них можно упомянуть наследственные болезни обмена веществ (фенилкетонурию, гистидинемии, амавротическую идиотию). Особенности этих заболеваний при типичном течении заключаются в несколько более поздней клинической манифестации, чем ДЦП (после 4-5 месяцев), преобладании в дебюте психических нарушений над двигательными, наличии соответствующего биохимического дефекта. Также лейкодистрофии (особенно лейкодистрофия Пелицеуса- Мерцбахера) могут иметь много общего с клиникой ДЦП при

их дебюте на первом году жизни. Клинические отличия данного заболевания от ДЦП заключаются в том, что оно носит прогрессирующий характер и ребенок утрачивает уже имеющиеся у него навыки.

При атактической форме ДЦП требуется дифференциальная диагностика со спинальной амиотрофией Верднига-Гоффмана, врожденными миопатиями, а также с другими заболеваниями, протекающими с амиотонией (врожденная амиотония Оппенгейма, доброкачественная амиотония Уолтона и т.д.). Для болезни Верднига-Гоффмана характерно прогрессирующее течение заболевания с отсутствием нарушений в психической и речевой сферах. При врожденных миопатиях и амиотониях в отличие от ДЦП наблюдается сохранность психики и речи, а также специфические данные электромиографии.

Лечение ДЦП требует координаций усилий неврологов, психиатров, психологов, логопедов, физиотерапевтов. Это сложный комплекс процедур, направленный на коррекцию когнитивных, и психических расстройств, нарушений мышечного тонуса, развитие адекватных возрасту двигательных навыков. Основным фактором, определяющим успешность реабилитации больных ДЦП, является ранняя диагностика данного заболевания.

По мнению большинства исследователей и врачей, ДЦП представляет собой совокупность синдромов, для формирования которых имеют значение как многочисленные (до сих пор однозначно не уточнённые) воздействия на незрелый мозг плода и ребенка, так и особенности развития этого мозга. При этом, как следует из патоморфологических данных, наиболее уязвимой структурой мозга является кора полушарий, а также те связи, которые инициируют ее нейроны (внутри и межполушарные, кортикофугальные). Благодаря развитию методов лабораторных исследований и широкому внедрению в исследовательскую практику современных методов нейровизуализации (МРТ, ДТИ) в течение последних 3 десятилетий были получены новые данные о пренатальном развитии мозга и механизмов развития патологий при его нарушении.

2.3. Организация внутри- и межполушарных связей неокортекса при ДЦП по данным прижизненной нейровизуализации.

В современной медицинской практике для визуализации возможных отклонений в структуре головного мозга при ДЦП часто используется МРТ (Ashwal et al., 2004). Основными структурными аномалиями, выявляемыми с помощью МРТ-диагностики у детей с ДЦП, являются:

А). Мальформации, возникающие на ранних сроках гестации в период пролиферации и миграции нейробластов, такие как лиссэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия, гетеротопия, кортикальная дисплазия, шизэнцефалия, агенезия мозолистого тела (2-5-й месяц гестации) (Шевченко, 2014);

Б). Повреждения белого вещества головного мозга, возникающие на более поздних сроках гестации вследствие нарушений кровоснабжения (7-8-й месяцы гестации) (Юсупова, Гайнетдинова, 2010). Наиболее типичной формой таких повреждений является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) вследствие внутрижелудочковых кровоизлияний или перивентрикулярных геморрагических или ишемических инфарктов;

В). Повреждения кортикального или субкортикального серого вещества головного мозга, возникающие перинатально или неонатально. Эта группа патоморфологических изменений описывается как дисплазия базальных ганглиев, мультикистозная энцефаломалацию, инфаркты средней мозговой артерии;

Г). Менее выраженная патология, неясного генеза, которая описывается, в зависимости от степени выраженности, как дисплазия или гипоплазия определенной системы проводящих трактов, например, мозолистого тела.

Многочисленные исследования (обзор Krageloh-Mann et al., 2007; De Vries et al. 1996) показали, что существует зависимость между формой ДЦП, сроком гестации на момент рождения и типом регистрируемых патоморфологических изменений. По статистике, среди больных ДЦП около половины детей являются недоношенными, и ДЦП является основным заболеванием, диагностируемым у выживших детей с высокой степенью недоношенности (обзор Krageloh-Mann et al., 2007). Тем не менее, в одном из исследований (Robertson et al., 2007) было показано, что за период времени с 1974 по 2003 гг. доля детей с ДЦП среди недоношенных детей значительно колебалась. Интересный статистический анализ был выполнен на основе данных, собранных в Канадской провинции Северная Альберта, начиная с 1 августа 1974 года по 31 декабря 2003 года. Для этого исследования были обработаны медицинские карты 828 детей с гестационным возрастом на момент рождения 20 -27 недель и весом от 500 до 1249 гр. У 122 (14.2%) к 2-х летнему возрасту был диагностирован ДЦП. Среди детей с гестационным возрастом на момент рождения 20 –25 недель, доля выживающих за 30 летний промежуток времени увеличилась с 4% до 31%, а доля больных ДЦП среди них достигла пика в промежутке между 1992 и 1994 годом (11%); в промежутке 2001-2003 гг. доля таких детей снизилась до 2%. Среди детей с гестационным возрастом 25-27 недель доля выживающих также сильно возросла – от 23% до 75%. Пик количества детей (10,5%), у которых впоследствии был диагностирован ДЦП, также был достигнут в промежутке 1992 -1994 год. К 2001-

2003 году доля таких детей снизилась до 1,6%. Таким образом, за 30 летний период времени процент выживающих детей, родившихся на 20-27 неделе гестации, вырос, при этом число детей, у которых диагностируется ДЦП, снизилось.

В одном из исследований (обзор Krageloh-Mann et al., 2007) был сделан систематический обзор статей, содержащих данные о патоморфологических изменениях, обнаруженных с помощью МРТ, у доношенных и недоношенных детей со спастической и дискинетической (хореоатетоидная и дистоническая) формами ДЦП. Для этого обзора были взяты работы, опубликованные в Англии с 1990 по 2006 год. Результаты проделанной работы показали, что у 86% детей с ДЦП на МРТ обнаруживаются сопутствующие аномалии.

Доля недоношенных детей в данном исследовании составила 52%. Поскольку выборка для большинства исследований, приведенных в данном обзоре, состояла из пациентов клиник, возможно, доля недоношенных детей среди больных ДЦП здесь несколько переоценена. Для сравнения, в европейской базе данных по надзору за ДЦП, где выборка делается из населения, доля недоношенных детей среди больных ДЦП составляет 43%.

Структурой, чаще всего поражаемой при ДЦП, как установлено по результатам МРТ, являлось перивентрикулярное белое вещество – в общей сложности у 60% детей (за исключением атаксической формы ДЦП). Повреждение перивентрикулярного белого вещества обнаруживалось у подавляющего большинства недоношенных детей (90% случаев) и сопутствовала различным подтипам спастической формы ДЦП. У доношенных детей такая патология обнаруживалась лишь в 20% случаев и в основном выражалась в спастической форме ДЦП, лишь 8% детей диагностировали атетоидную форму ДЦП.

Повреждения кортикального или субкортикального серого вещества головного мозга (в основном это инфаркты) – вторая по частоте встречаемости находка при ДЦП (за исключением атаксической формы) – около 20% случаев. В большинстве случаев эта патология наблюдалась у детей, рожденных в срок с тяжелыми формами спастического (тетраплегией или квадриплегией) и атетоидного ДЦП.

Мальформации обнаруживаются у 10% детей с ДЦП. Чаще всего они диагностируются у детей, рожденных в срок, со спастической гемиплегией. Таким образом, в данном исследовании было выделено три группы визуализируемых с помощью МРТ нарушений, которые возникают на разных сроках онтогенеза: мальформации, возникающем на ранних сроках гестации; перивентрикулярные повреждения белого вещества головного мозга; повреждения кортикального или субкортикального серого вещества головного мозга. Кроме того, была выделена группа детей (14%) без видимых

на МР-томограммах патологий. Такая группа, в которой пациенты не имеют диагностируемых с помощью МРТ структурных нарушений мозга, обязательно определяется при анализе большой выборки больных. Цель выявления отличительных критериев для группы детей с ДЦП без МРТ-установленных патологий была поставлена в одной из научных публикаций (Benini et al., 2013). В этой работе анализировали данные МРТ исследований 126 детей с ДЦП из Квебекского Регистра ДЦП за 4-х летний промежуток с 1999 по 2002 год. Результаты МРТ – исследований этих детей были разбиты на 2 группы: с наличием патологических изменений и без них. Между двумя группами было сделано сравнение по следующим показателям: особенностям пренатального, интранатального и раннего постнатального периодов развития, форме и тяжести ДЦП. Результаты исследования показали, что доля испытуемых с отсутствием изменений на МРТ в общей сложности составила 29%. Это согласуется с данными другого исследования, где доля нормальных результатов МРТ составила 32% (Ashwal et al, 2004), но отличается от результатов (обзор Krageloh-Mann, 2007), где доля больных с нормальным МРТ фактически в 2 раза меньше – всего 14%. При анализе частоты встречаемости нормальных результатов МРТ среди больных разными формами ДЦП, было выяснено, что чаще всего нормальные результаты показывали дети с дискинетической формой ДЦП (хорео-атетоидная и дистоническая)(72.7%). Этот результат расходится с данными (обзор Krageloh-Mann,2007), получившими самую высокую долю нормальных МРТ (61%) у детей с атаксической формой ДЦП. Среди больных с такими формами как атаксическая или гипотоническая и больных со спастической диплегией нормальные результаты по данным этого исследования встречались реже – в 40% случаев. Меньше всего таких больных было при спастической гемиплегии (10 %). В этом исследовании никаких других статистически значимых отличий между двумя группами больных не было обнаружено. Одно из возможных объяснений нормальных результатов МРТ при ДЦП заключается в том, что следствием инсульта могут быть только функциональные изменения в пределах медиаторно-специфичных систем мозга (Seghier et al., 2010). Другой причиной такого результата может быть относительная нечувствительность к ишемии в затронутых этим воздействием областях мозга, что и приводит к появлению аномальному значению показателя диффузии ФА без видимой потери объема ткани. (Xuetao Mu et al., 2014).

Таким образом, результаты МРТ-диагностики показывают, что самым распространенным патоморфологическим изменением структуры мозга при ДЦП является ПВЛ. Количество недоношенных детей среди детей с ДЦП говорит о том, что неполный срок гестации играет критическую роль в формировании ДЦП. Достаточно высокий

процент детей с отсутствием структурных изменений по результатам МРТ диагностики, вероятно, свидетельствует о том, при ДЦП могут иметь место также изменения метаболизма в отдельных областях головного мозга и микроструктурные изменения нейронов, которые можно регистрировать с помощью других диагностических методов – SPECT и DTI.

В одном из исследований с помощью метода SPECT были обнаружены изменения кровоснабжения отдельных участков головного мозга у детей с ДЦП (Lee et al., 1998). Всего был обследован 51 человек с диагнозом ДЦП. В данной выборке пациенты были разделены на группы в зависимости от вида двигательных нарушений: в группе со спастической диплегией было 35 человек, со спастической квадриплегией – 11, спастическим гемипарезом – 2, хореоатетойдной формой – 2 и со смешанной формой – 1. Все пациенты прошли исследование с помощью МРТ- и диагностики SPECT-методом, который позволил оценить изменение кровоснабжения в коре, базальных ганглиях, таламусе и мозжечке. Основными результатами исследования являются данные об уменьшении кровоснабжения таламуса (у 98% пациентов), височных областей коры (52.9%), базальных ганглиев (42%) и мозжечка (40%). При этом видимые на МРТ повреждения соответствующих структур серого вещества встречались гораздо реже – кортикальные дефекты в 10% случаев, дефекты таламуса в 14% случаев и инфаркт базальных ганглиев в 4%. Наиболее распространёнными структурными повреждениями белого вещества головного мозга у детей с ДЦП в данном исследовании являются перивентрикулярная лейкомаляция (57%) и истончение мозолистого тела (50%), особенно в области задней части ствола и валика. Одной из причин таламической гипоперфузии может быть таламокортикальный диахизис (феномен Монакова), вызванный повреждением таламуса или определенных корковых областей. Таламо-кортикальный диахизис – это подавление метаболизма или перфузии в той части коры головного мозга, которая связана с поврежденной областью в таламусе. Ретроградный таламокортикальный диахизис – это уменьшение метаболизма или кровоснабжения в ипсилатеральном таламусе, связанном с той частью коры головного мозга, в которой произошел инфаркт. Поэтому, такие повреждения белого вещества головного мозга как перивентрикулярная лейкомаляция, могут прерывать важнейшие корткико-субкортикальные связи и проявляться в таламической гипоперфузии (Kucukali et al, 1995; Baron et al., 1992).

Одним из современных методов, позволяющих оценить микроструктурную организацию корковых трактов, является диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография (DTI – diffusion – tensor imaging) с трактографией, позволяющая провести

трехмерную реконструкцию волокон белого вещества, а также обнаружить и оценить повреждение проводящих путей. Данный метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в белом веществе мозга. Математически диффузия воды в ткани описывается с помощью математической функции, называемой диффузионным тензором. Диффузионный тензор оценивает диффузию молекул водорода вдоль каждой из трех взаимоперпендикулярных пространственных осей. В том случае, если диффузия воды в ткани примерно одинакова во всех направлениях, она называется изотропной. Если же она имеет преимущественное направление, то она называется анизотропной. Направленность диффузии оценивается с помощью показателя, называемого фракционной анизотропией (ФА). Было показано, что диффузия протонов водорода в белом веществе новорожденных высока и показатели анизотропии низкие (Nemoye et al., 2006). В процессе созревания белого вещества диффузия воды снижается, а показатели анизотропии растут. Изменение диффузионных показателей связано с одновременно идущими процессами миелинизации, увеличения плотности упаковки нервных трактов, снижением количества воды в мозге и уменьшением экстрааксонального пространства (Beaulieu, 2002). По предположению Takahashi, проводившего исследование параллельной и перпендикулярной диффузии воды в зрительном и тройничном нервах крыс от 2-недельного до 10-недельного возраста, основной вклад в увеличении анизотропии вносит увеличение диффузии молекул водорода вдоль аксона. Этот факт объясняется тем, что аксон, в процессе поиска своей цели препятствует свободному перемещению воды вдоль него из-за того, что имеет извилистую форму. Когда аксоны выпрямляются и объединяются в параллельные пучки – диффузия воды вдоль них облегчается, что выражается в увеличении показателей параллельной диффузии. Также наблюдалось незначительное снижение перпендикулярной диффузии, направленной к нервным волокнам, которое объяснялось утолщением гидрофобной миелиновой оболочки (Takahashi et al., 2000). Таким образом, DTI как метод исследования имеет ряд преимуществ перед МРТ при исследовании особенностей строения проводящих путей ЦНС, так как позволяет оценить наличие микроструктурных изменений нервной ткани, не выявляемых с помощью МРТ-диагностики. Этот метод оказался очень продуктивным при изучении повреждений трактов, инициируемых корой, у детей с разными типами ДЦП.

В одной из таких работ (Thomas et al., 2005) было исследовано 5 человек с гемиплегией и унилатеральной ПВЛ в возрасте от 12 до 16 лет. Также исследование прошла группа нормальных детей. Все испытуемые прошли МРТ и DTI - исследование после которого были реконструированы объемные изображения следующих трактов:

кортикоспинального, кортикобульбарного, таламо-кортикальные, поясного пучка, верхнего продольного пучка, мозолистого тела и средних ножек мозжечка. Основные находки данного исследования – существенное снижение количество волокон в кортикоспинальном, кортикобульбарном трактах и верхней таламической лучистости на ипсилатеральной повреждению стороне у детей с ДЦП сравнительно с группой контроля. Также в этих трактах отмечалось увеличение средней диффузии, а в кортикоспинальном и кортикобульбарном — снижение показателей ФА. Интересен тот факт, что со стороны контралатеральной поражению у больных ДЦП наблюдалось увеличение количества волокон, подсчитанных с помощью DTI, в этих трактах относительно контрольной группы, хотя уровень статистически значимых различий достигался только в случае кортикобульбарного тракта. Несмотря на то, что в настоящее время точно неясно, является ли количество волокон, подсчитанных с помощью DTI реальным отображением количества аксонов, составляющих измеряемый тракт, можно с уверенностью сказать, что имеет место микроструктурная реорганизация этого тракта с неповрежденной стороны. Возможно, что такие микроструктурные изменения являются проявлением компенсаторного механизма. Некоторые авторы отмечали компенсаторную гипертрофию контралатерального пирамидного тракта у взрослых с гемипарезом при вскрытии, выраженную в увеличении количества, толщины волокон и изменении паттерна их миелинизации. (Verhaart, 1950; Scales et al., 1972). В нескольких работах с помощью МРТ метода была продемонстрирована возможность участия сенсорных путей в патогенезе моторного дефицита и спастичности при перивентрикулярных повреждениях (Hoon et al., 2002). Hoon et al. предположили, что изменения в задней таламической лучистости коррелирует с двигательными нарушениями у пациентов с билатеральным повреждением белого перивентрикулярного вещества головного мозга. В их исследовании было показано, что у двух пациентов с билатеральным повреждением перивентрикулярного белого вещества двигательные нарушения могут быть следствием разрушения сенсорных путей. В данном исследовании были обнаружены изменения ипсилатеральной повреждению верхней таламической лучистости (снижение количества волокон подсчитанных с помощью DTI), притом, что изменений в передней и задней таламической лучистости не наблюдалось. Верхняя таламическая лучистость – это путь, который идет из вентрального ядра таламуса к постцентральной извилине, откуда в свою очередь идут волокна, входящие в состав поврежденных кортикоспинального и кортикобульбарных трактов. Данные находки позволяют сделать предположение, что у больных с повреждением перивентрикулярного белого вещества головного мозга клиническая симптоматика определяется повреждением как моторных, так и сенсорных путей (Hoon et

al., 2002; Staudt et al., 2000). Измерение ФА и диффузии на пораженном участке в перивентрикулярной области показало выраженное снижение значений ФА и значительное повышение показателей средней диффузии. Это может объясняться глиозом и формированием кистозных изменений в зоне поражения. Более глубокий анализ изменений ФА и средней диффузии в кортикоспинальном тракте показал признаки Валлеровского перерождения на поврежденной стороне. Под этими признаками подразумевается выраженное снижение ФА без увеличения диффузии (Pierpaoli et al., 2001). На контралатеральной поврежденной стороне в кортикоспинальном тракте было обнаружено повышение значений ФА в стволе мозга, с наиболее высокими значениями в продолговатом мозге и верхней части моста. При этом в продолговатом мозге также были снижены значения средней диффузии. Эти изменения могут отражать реорганизацию трактов с неповрежденной стороны, которая выражается в уплотнении упаковки аксонов, возможном изменении паттерна миелинизации данных волокон.

В одной из работ (Cho et al., 2013) был исследован вопрос о возможности с помощью DTI выявить патоморфологические различия между больными с диплегической и гемиплегической формой ДЦП, у которых на МРТ обнаруживается билатеральная симметричная перивентрикулярная лейкомаляция. Как известно, при ПВЛ страдают кортико-спинальные тракты, повреждение которых может приводить к формированию диплегии, квадриплегии или гемиплегии (Stewart et al., 1987; Kuban et al., 1994; Folkerth, 2006). Всего было исследовано 113 пациентов – 59 с гемиплегией и 54 с диплегией. Трехмерная реконструкция трактов у больных гемиплегической формой показала несимметричный характер повреждения кортико-спинальных путей. В том полушарии, которое пострадало сильнее, целостный кортикоспинальный тракт прослеживался только до уровня поврежденного перивентрикулярного белого вещества головного мозга. В другом полушарии у таких больных целостность кортикоспинального тракта была сохранена, и он прослеживался до коркового уровня. Для больных диплегической формой ДЦП был характерен симметричный характер поражения кортикоспинальных трактов в обоих полушариях. Ход этого тракта прослеживался только до перивентрикулярного уровня. Кроме того, разница в показателях ФА и средней диффузии между двумя трактами была сильнее выражена в группе больных с гемиплегией. В другом исследовании пациентов с гемиплегией и группы здоровых испытуемых были сделаны аналогичные находки, подтверждающие несимметричные значения показателей ФА и средней диффузии в кортико-спинальных трактах у пациентов с гемиплегией (Son et al., 2007).

Подводя итог анализу литературы можно заключить, что при ДЦП наблюдаются множественные структурные нарушения трактов мозга, как нисходящих, так и внутрислошарных, однако, отсутствует общепринятый объективный метод их оценки. Мозолистое тело, в силу четкой топографии связей в его составе, является чувствительным маркером деструктивных процессов в коре полушарий мозга, поэтому морфометрическая оценка его состояний может быть надежным методом ранней диагностики ДЦП.

3. Материалы и методы исследования.

Материалом для исследования служили серии последовательных МР-томограмм головного мозга детей, предоставленные врачами-радиологами отделения лучевой диагностики Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Педиатрической Академии. Для исследования были предоставлены результаты рутинных МР-обследований пациентов, выполненных с диагностической целью и сопровождаемые заключениями врача-радиолога. Данные предоставлялись с согласия родителей или опекунов, которым предлагалось заполнить анкету. При заполнении анкеты они давали письменное согласие на использование материалов в научном исследовании и предоставляли некоторые данные, связанные с анамнезом беременности матери, родов и послеродового наблюдения за ребенком врачей и наличия текущего неврологического диагноза. Данные были анонимизированы путем замены ФИО пациента на его индивидуальный номер истории болезни.

Исследовались томограммы, выполненные в аксиальной проекции, полученные на двух МР-томографах: Siemens Concerto мощностью 0,2 Т и General Electric Signa HDxt мощностью 1,5 Т. Применялись различные виды импульсных последовательностей, взвешенные по T1 или T2: FSE, TIR, TSE, FLAIR, PROPELLER согласно протоколам исследований для пациентов разных возрастов и с учетом конкретной диагностической задачи.

Для пациентов возраста 2-8 лет применялся протокол "head 2-8 years/1", предполагающий получение аксиальных T1 и T2 взвешенных изображений в режимах Propeller (минимизация артефактов движения), "быстрого спин-эха" FSE, TSE и FLAIR с шагом в 10 мм и толщиной среза 5 мм. Для детей возраста 0-2 года из-за высокого содержания воды в ткани мозга в этом возрасте и, как следствие низкой контрастности изображений, применялись последовательности T1 и T2 f3d с шагом в 2 мм и толщиной среза 2,5 мм.

На этапе предварительного отбора томограмм из анализируемой базы были исключены томограммы с явными артефактами движения, гипоконтрастным

изображением, с выраженной дисплазией полушарий, обширными ишемическими поражениями мозга, выраженной острой гидроцефалией и полной агенезией мозолистого тела. После этого проводился основной морфометрический анализ оставшихся изображений. Всего было исследовано 127 томограмм детей – мальчиков и девочек – с 10 месяцев до 17 лет. Для включенных в исследование детей согласно категоризации Выгодского были установлены следующие возрастные категории: младенческий возраст (до 1 года); раннее детство (1-3 года); дошкольный возраст (3-7 лет); школьный возраст (7-13 лет); пубертатный возраст (13-17 лет) (Махова, 2006).

Для сравнения снимки всех возрастных категорий были разделены на две группы: 95 МР-томограмм мозга детей с ДЦП и 32 МР-томограммы их сверстников группы контроля. В группу контроля были внесены томограммы детей, проходивших МР-исследование по поводу отита, синусита, головной боли и других заболеваний, не связанных с патологией ЦНС. В основную группу были отобраны снимки детей с установленным диагнозом ДЦП (разные формы данного заболевания), которые были направлены на МР-исследование в ходе лечения и реабилитации.

Обработка изображений осуществлялась при помощи программ исследовательского назначения DICOM Viewer в свободном доступе для просмотра и морфометрии МР-изображений. Морфометрический анализ проводился при достаточной контрастности изображений. Единицей измерений абсолютных параметров служил пиксель (пкс).

Морфометрический анализ отдельных областей мозга на МР-томограммах выполнялся на горизонтальных срезах головного мозга, то есть в аксиальной плоскости. На аксиальном срезе транскаллозальные волокна, образующие мозолистое тело, визуализируются в его переднем – колена – и заднем – валик – сегментах. Для работы с МР-изображениями использовался только один срез из серии аксиальных последовательностей. Этот срез проходил на одном уровне для детей с ДЦП и детей группы контроля. Ориентирами выбранного уровня служили: щелевидная полость третьего желудочка, бледный шар, широко разнесённые задние рога боковых желудочков. Критериями выбора срезов являлись чёткая визуализация хотя бы одного из двух сегментов мозолистого тела: либо переднего сегмента – колена – в области передних рогов боковых желудочков, либо заднего сегмента – валика – в области задних рогов боковых желудочков. Поэтому в одном случае взаимозависимость между выбранными параметрами рассматривалась относительно колена, а в другом – относительно валика мозолистого тела.

Таким образом, после определения мозолистого тела каждая выборка томограмм (группы детей с ДЦП и группы контроля) была поделена на две части. Для одной части проводились измерения следующих параметров:

- Билатеральный диаметр мозга (БЛД) – максимальное расстояние между симметричными латеральными точками височных областей левого и правого полушарий, измеряемое на срезе с четкой визуализацией колена мозолистого тела;

- Толщина колена мозолистого тела – расстояние между передней и задней точками колена мозолистого тела;

- Межжелудочковое расстояние для передних рогов боковых желудочков.

Для другой части выборки проводились измерения следующих параметров:

- Билатеральный диаметр (БЛД) – максимальное расстояние между симметричными латеральными точками височных областей левого и правого полушарий, измеряемое на срезе с четкой визуализацией валика мозолистого тела;

- Толщина валика мозолистого тела – расстояние между передней и задней точками валика мозолистого тела;

- Межжелудочковое расстояние для задних рогов боковых желудочков (рис. 1).

В качестве вычисляемого в настоящей работе основного морфометрического показателя был использован относительный интегральный коэффициент, разработанный в лаборатории функциональной нейроморфологии. При его разработке учитывались результаты лабораторных исследований о закономерностях развития коры в пренатальном онтогенезе и литературные данные о принадлежности волокон каждого сегмента мозолистого тела к каллозальным нейронам определенных областей коры.

В общем виде коэффициент выражается отношением*:

$K = X1 / (X2 \times X3) \times 100$, где

K – относительный интегральный показатель: K_g – коэффициент дефицита белого вещества, рассчитанный относительно толщины колена мозолистого тела, K_s – коэффициент дефицита белого вещества, рассчитанный относительно толщины валика мозолистого тела;

X₁ – максимальное межжелудочковое расстояние, измеренное на уровне либо передних рогов (для расчета K_g), либо задних рогов (для расчета K_s) боковых желудочков;

X₂ – толщина колена или валика мозолистого тела;

X₃ – БЛД – максимальный билатеральный диаметр головного мозга;

100 – произвольный коэффициент для удобства восприятия результатов.

* отношение предложено Порошиной А.И.

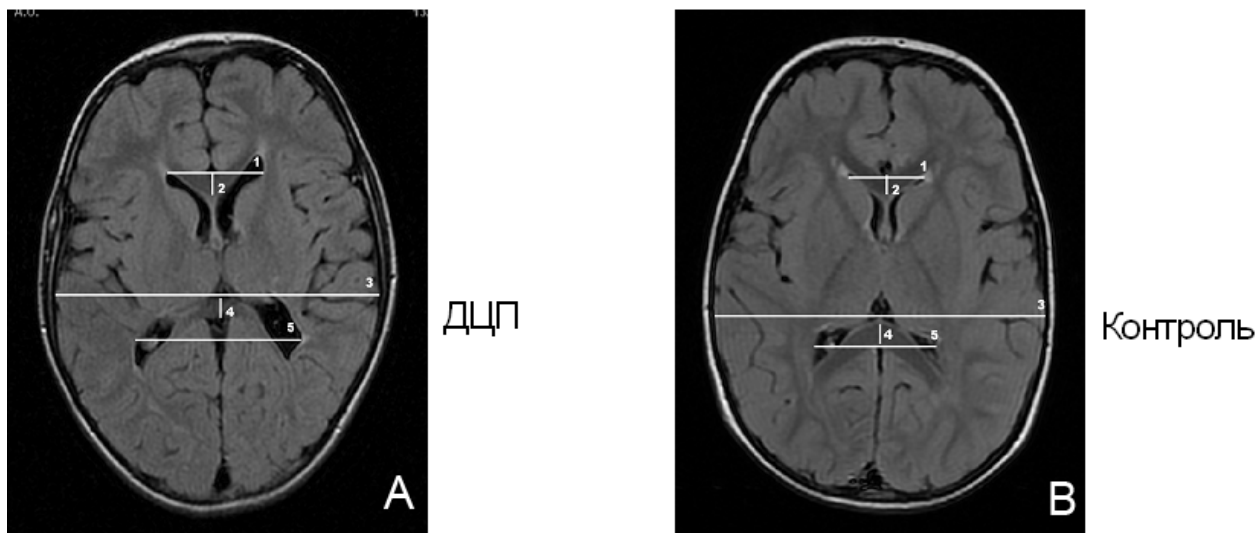


Рис. 1. Базовые параметры, использованные при морфометрическом анализе МР томограмм.

А – аксиальная томограмма мозга ребенка с ДЦП (6 лет)

В – аксиальная томограмма мозга ребенка из группы контроля (4 года)

Обозначения: 1 – максимальное межжелудочковое расстояние на уровне передних рогов; 2 – толщина мозолистого тела в области колена; 3 – максимальный билатеральный диаметр мозга; 4 – толщина валика мозолистого тела; 5 – максимальное межжелудочковое расстояние на уровне задних рогов.

Иными словами, искомый показатель выражается в одном случае отношением межжелудочкового расстояния на уровне передних рогов боковых желудочков к произведению толщины колена мозолистого тела и билатерального диаметра мозга, а в другом – отношением межжелудочкового расстояния на уровне задних рогов боковых желудочков к произведению толщины валика мозолистого тела и билатерального диаметра головного мозга.

После вычисления коэффициента K проводился сравнительный анализ возрастной динамики его значений, а также значений базовых параметров между детьми с ДЦП и детьми группы контроля. Для оценки достоверности различий этих значений у детей с ДЦП и детей группы контроля использовался критерий Манна-Уитни.

4. Результаты исследования

Прежде чем приступить к морфометрии отобранных для исследования томограмм головного мозга, анализировали заключения врачей-радиологов и предварительно оценивали контрастность изображений. Для решения поставленных задач – сравнительной МРТ-морфометрии конечного мозга детей с ДЦП и группы контроля – исследовали аксиальные МР-изображения мозга.

С целью унификации морфометрических показателей, выбранных для анализа состояния мозга, проводился предварительный отбор томограмм. Создание однородного массива томограмм необходимо для последующего выявления связи между теми отделами конечного мозга, через которые проходят транскаллозальные волокна, образующие колена и валик мозолистого тела, а также для определения тех характеристик этой связи, изменение которых обусловлено отклонениями в развитии межполушарных трактов вследствие нарушения нейронтогенеза во время дифференцировки каллозальных нейронов коры, но не иными причинами. Предположение о наличии связи между заданными морфометрическими показателями опирается на определенные закономерности неокортикогенеза второй половины внутриутробного периода, в течение которого происходит гетерохронное созревание отдельных областей коры (Krasnoshchekova et al., 2013), хотя четкая последовательность их созревания пока еще не изучена. Известно и то, что в настоящее время большинство авторов склонны полагать, что в пренатальном периоде формирование мозолистого тела идет от передних отделов к задним (Raybaud, 2010), а миелинизация его волокон начинается постнатально в его задних отделах и заканчивается в передних только к 17 – 18 годам, то есть позже других трактов мозга (Luders et al., 2010).

После предварительной оценки томограмм мозга детей с ДЦП из дальнейшего анализа были исключены следующие случаи:

гипоконтрастные серии томограмм, на которых на аксиальном изображении мозолистое тело визуализировалось неотчетливо;

томограммы мозга с выраженной дисплазией полушарий – поскольку формирование этой аномалии во время ранней миграции нейронов, которая происходит в первом триместре гестации, поэтому использовать морфометрическую методику, обоснованную закономерностями развития коры во второй половине гестации для анализа ранних нарушений развития не корректно;

томограммы мозга с выраженной острой гидроцефалией закрытого типа – из-за значительного истончения мозгового вещества, в т.ч. мозолистого тела вследствие их механического сдавления, вызванного нарушением оттока ликвора из желудочков в субдуральное пространство и венозные синусы (Maunu et al, 2011);

томограммы мозга с обширными ишемическими поражениями мозга – из-за выраженных деформаций различных структур мозга, вызванных глиозом и кистообразованием;

томограммы с полной агенезией мозолистого тела.

В результате для дальнейшего анализа было отобрано 95 снимков детей с ДЦП и 32 снимка детей группы контроля.

По заключению врача-радиолога практически у всех детей с ДЦП была обнаружена перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), кроме 5 человек, у которых по результатам МР-диагностики не было обнаружено каких-либо морфологических изменений. Морфологически ПВЛ представлена мелкоочаговыми инфарктами перивентрикулярного белого вещества мозга, чаще двусторонними и относительно симметричными. При ПВЛ очаги некрозов располагаются в перивентрикулярной зоне, но при наличии множества очагов (тяжелых поражениях) отдельные из них могут распространяться на более поверхностные отделы белого вещества, в частности захватывать внутренние и наружные капсулы конечного мозга. В основном очаги ПВЛ возникают в перивентрикулярном белом веществе задних рогов боковых желудочков мозга – при этом поражается зрительная лучистость – и центральных отделов желудочков на уровне зрительных бугров, в частности поражается кортикоспинальный тракт (Folkerth, 2005).

Для сравнительного анализа 95 серий снимков детей с ДЦП и 32 серий снимков детей группы контроля все дети были разделены на возрастные категории согласно категоризации Выгодского с учетом возрастных различий в психомоторном развитии. В результате было сформировано 5 возрастных категорий в составе групп контроля и с

ДЦП: младенческий возраст (до 1 года); раннее детство (1-3 года); дошкольный возраст (3-7 лет); школьный возраст (7-13 лет); пубертатный возраст (13-17 лет) (Махова, 2006). На каждого испытуемого были в распоряжении последовательные серии T1- и T2-взвешенных изображений мозга, выполненных в двух стандартно ориентированных проекциях: сагиттальной и аксиальной.

Для основного МР-морфометрического анализа межполушарных трактов, образующих коллено и валик мозолистого тела, выбирали аксиальные срезы, поскольку данные сегменты мозолистого тела, а также смежные с коленом передние, с валиком соответственно задние рога боковых желудочков и вещество мозга, в обоих направлениях простирающееся от указанных структур до латеральной поверхности височных долей, визуализируются совместно именно в этой проекции. Однако, как для оценки общего состояния мозга, так и представленных выше образований, использовали как аксиальные, так и сагиттальные срезы.

При разработке морфометрического показателя, отражающего взаимосвязь между определёнными отделами конечного мозга, учитывалась строгая топографическая организация связей проходящих внутри мозолистого тела, найденная с помощью DTI метода. Транскаллозальные волокна от префронтальных ассоциативных зон неокортекса, располагаясь в роstralных участках МТ, формируют его коллено и клюв. Передняя часть ствола МТ содержит волокна, соединяющие премоторную и дополнительную моторную кору, а его задняя часть соединяет первичную моторную кору. Перешеек состоит из волокон, образующих межполушарные связи как первичной моторной, так и первичной сенсорной коры. В составе передней части валика проходят волокна, связывающие ассоциативные зоны теменной и височной области, а задняя часть валика состоит из волокон, соединяющих затылочные области коры (Hofer, Frahm, 2006). Морфометрические параметры, учитываемые в уже представленной в настоящей работе формуле, во многом определяют характер и степень поражения белого вещества конечного мозга. Так, в исследованиях мозолистого тела у подавляющего большинства испытуемых с диспластическим каллозальным истончением наблюдалось общее уменьшение количества белого вещества головного мозга за пределами комиссур (Ashok Panigrahy et al., 2005; Barkovich et al., 2006). Также существуют данные, что МР-признаки у пациентов со спастической формой ДЦП включают усиление сигнала от перивентрикулярного белого вещества в ассоциации с желудочковой дилатацией (Barkovich, 1996; Baker et al., 1988). Считается, что вентрикуломегалия в ассоциации с перинатальным повреждением белого вещества головного мозга связаны не только с очагами некроза белого вещества, непосредственно прилегающего к желудочкам, но и с

его диффузным поражением (Leviton, Gilles, 1996; Volpe, 1998). Из этих и некоторых других данных вытекает обоснование взаимоотношений между описанными выше МР-морфометрическими параметрами, и, вероятно, между размерами боковых желудочков и мозолистого тела и совокупностью белого вещества конечного мозга.

В настоящее время среди существующих энцефалометрических способов оценки состояния головного мозга встречаются отдельные методы, учитывающие один или отношение двух параметров. Один из таких методов – индекс Эванса – вычисляется отношением максимальной ширины передних рогов боковых желудочков к максимальному билатеральному диаметру мозга. Индекс Эванса часто применяется для оценки степени гидроцефалии (Орлов, 1995). Однако, у недоношенных новорожденных и младенцев, среди которых достаточно часто встречаются дети с ДЦП, этот индекс не показал достоверного различия по сравнению с детьми группы контроля (Ткаченко и др., 2014). Кроме того, индекс Эванса не отражает состояния задних рогов желудочков, которые более часто увеличиваются в размерах при гидроцефалии.

Также были работы, в которых авторы предполагали, что измерение толщины мозолистого тела на срединно-сагиттальном срезе – быстрый способ оценки объема белого вещества мозга. Однако, несмотря на клиническое значение и последствия этой взаимосвязи, отношение между толщиной мозолистого тела и объемом белого вещества не имеет прямой количественной корреляции у детей с ДЦП, которые демонстрируют МР-признаки широкого спектра повреждений белого вещества головного мозга (Ashok Panigrahy et al., 2005).

Поэтому в данной работе применили метод, оценивающий и объединяющий три параметра, которые прямо или косвенно указывают на дефицит белого вещества полушарий. Чтобы выяснить, какая зависимость существует между размерами боковых желудочков и характеристиками белого вещества конечного мозга, и более точно оценить его состояние, все параметры были сведены в одну разработанную в лаборатории нейроморфологии формулу. На аксиальном срезе транскаллозальные волокна, образующие мозолистое тело, визуализируются в его переднем – колено – и заднем – валик – сегментах. Поэтому в одном случае взаимосвязь между выбранными параметрами рассматривалась относительно колена, а в другом – относительно валика мозолистого тела. В общем виде это отношение выглядит следующим образом:

$$K = X1 / (X2 \times X3) \times 100, \text{ где}$$

K – относительный интегральный показатель – коэффициент дефицита белого вещества конечного мозга, рассчитываемый либо относительно колена (K_g), либо относительно валика (K_s) мозолистого тела;

X1 – максимальное межжелудочковое расстояние на уровне либо передних, либо задних рогов боковых желудочков;

X2 – максимальный билатеральный диаметр головного мозга (БЛД);

X3 – толщина колена или валика мозолистого тела;

100 – произвольный коэффициент для удобства восприятия результатов.

Иными словами, коэффициент дефицита белого вещества выражается в одном случае отношением межжелудочкового расстояния на уровне передних рогов боковых желудочков к произведению толщины колена мозолистого тела и билатерального диаметра мозга, а в другом – отношением межжелудочкового расстояния на уровне задних рогов боковых желудочков к произведению толщины валика мозолистого тела и билатерального диаметра головного мозга. Таким образом, и в том, и в другом случае коэффициент К имеет обратную зависимость от толщины мозолистого тела.

Для основного МР-морфометрического анализа состояния мозга у детей с ДЦП и детей из группы контроля сначала проводили межгрупповое сравнение каждого отдельно взятого параметра в зависимости от возраста. Первым параметром, который сравнивали, был билатеральный диаметр головного мозга.

Результаты, представленные на рисунке (рис. 2), отражают возрастную динамику БЛД в группах детей с ДЦП и контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что достоверные различия между значениями БЛД у детей с ДЦП и у детей группы контроля отсутствуют во всех возрастных категориях.

Далее проводили сравнение значений межжелудочкового расстояния на уровне передних и задних рогов боковых желудочков каждой возрастной категории у детей с ДЦП с соответствующими значениями этого показателя у детей группы контроля. Как изображено на рисунке (рис. 3 и 4), и значения межжелудочкового расстояния на уровне передних рогов, и значения межжелудочкового расстояния на уровне задних рогов боковых желудочков у детей с ДЦП и детей группы контроля достоверно не различаются независимо от возраста.

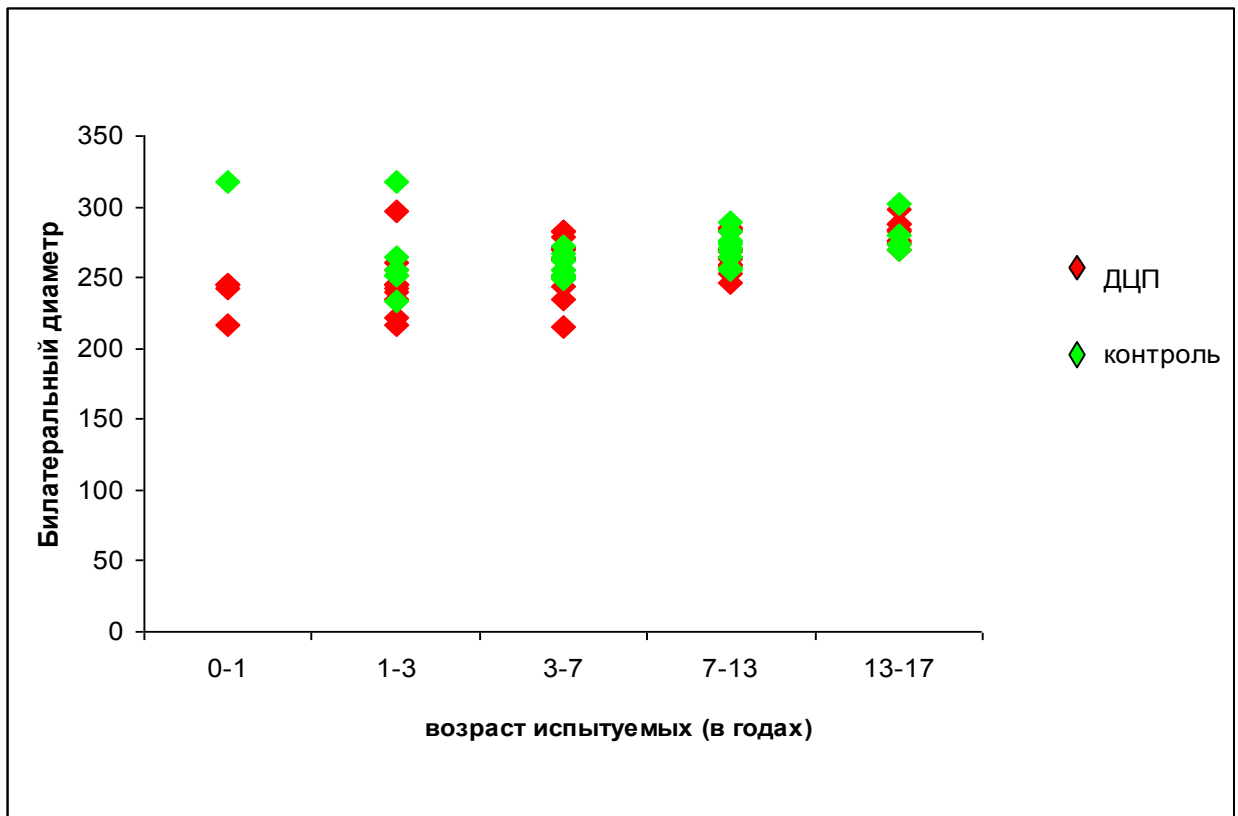


Рис. 2. Возрастная динамика билатерального диаметра мозга (в пикселях) для детей с ДЦП и группы контроля

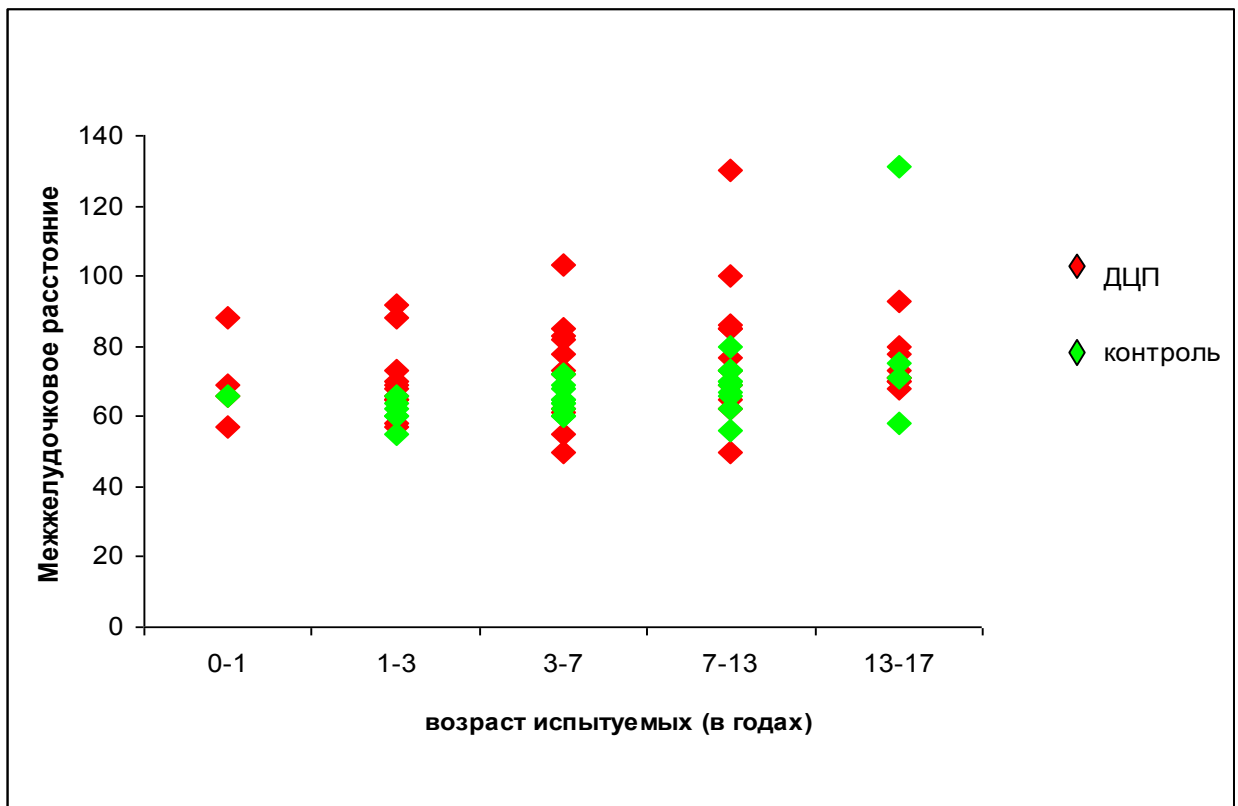


Рис. 3. Возрастная динамика изменения межжелудочкового расстояния в области колена (в пикселях) у детей с ДЦП и группы контроля

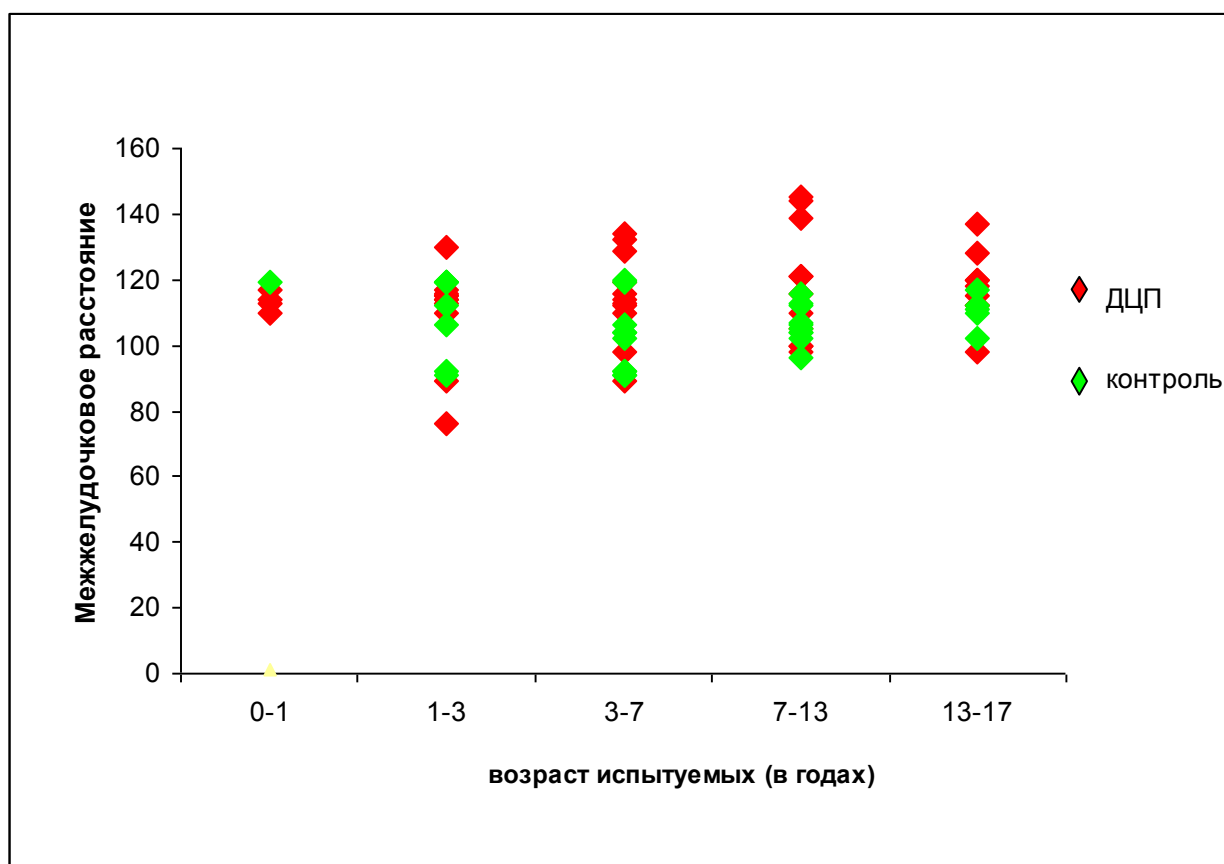


Рис. 4. Возрастные изменения межжелудочкового расстояния в области валика (в пикселях) для детей с ДЦП и группы контроля

Следующим параметром для сравнения была толщина мозолистого тела в его переднем и заднем сегментах. Сначала у детей с ДЦП и детей группы контроля сравнивали толщину колена мозолистого тела для каждой возрастной категории. Затем проводили межгрупповое сравнение толщины валика МТ, также в зависимости от возраста. Результаты этого анализа приведены на рисунке (рис. 5 и 6).

Сравнительный анализ показал, что, толщина колена и толщина валика в группах ДЦП и контроля имеют достоверные различия: $p \leq 0.01$. При этом рисунки демонстрируют, что толщина мозолистого тела в области колена и валика с возрастом увеличивается, как в группе контроля, так и в группе ДЦП. Для оценки достоверности различий значений толщины колена и толщины валика между соответствующими возрастными категориями детей из групп ДЦП и контроля использовался критерий Манна-Уитни. Вместе с этим, как можно видеть на графиках (рис. 7 и 8), у детей с ДЦП средние значения толщины валика отличаются от средних значений толщины колена МТ в категориях 0-1 год и 1-3 года, в то время как разница в толщине колена и валика в группе контроля отсутствует.

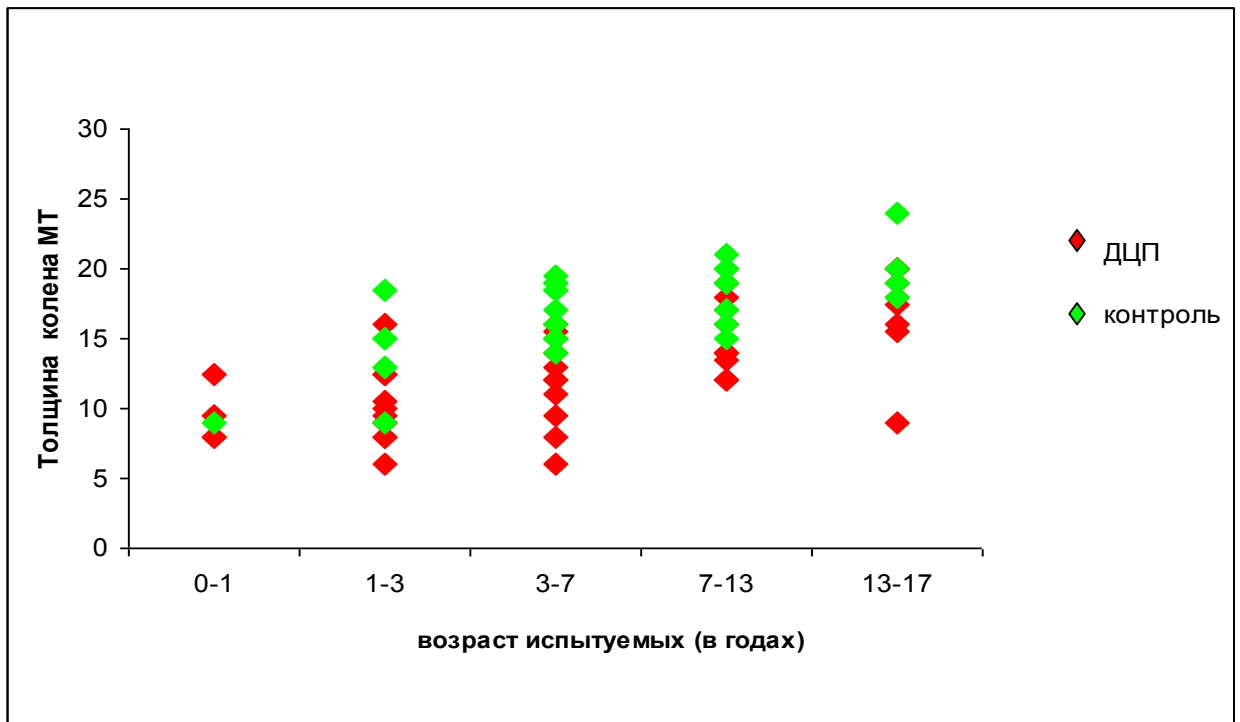


Рис. 5. Возрастные изменения толщины колена мозолистого тела (в пикселях) у детей с ДЦП и группы контроля

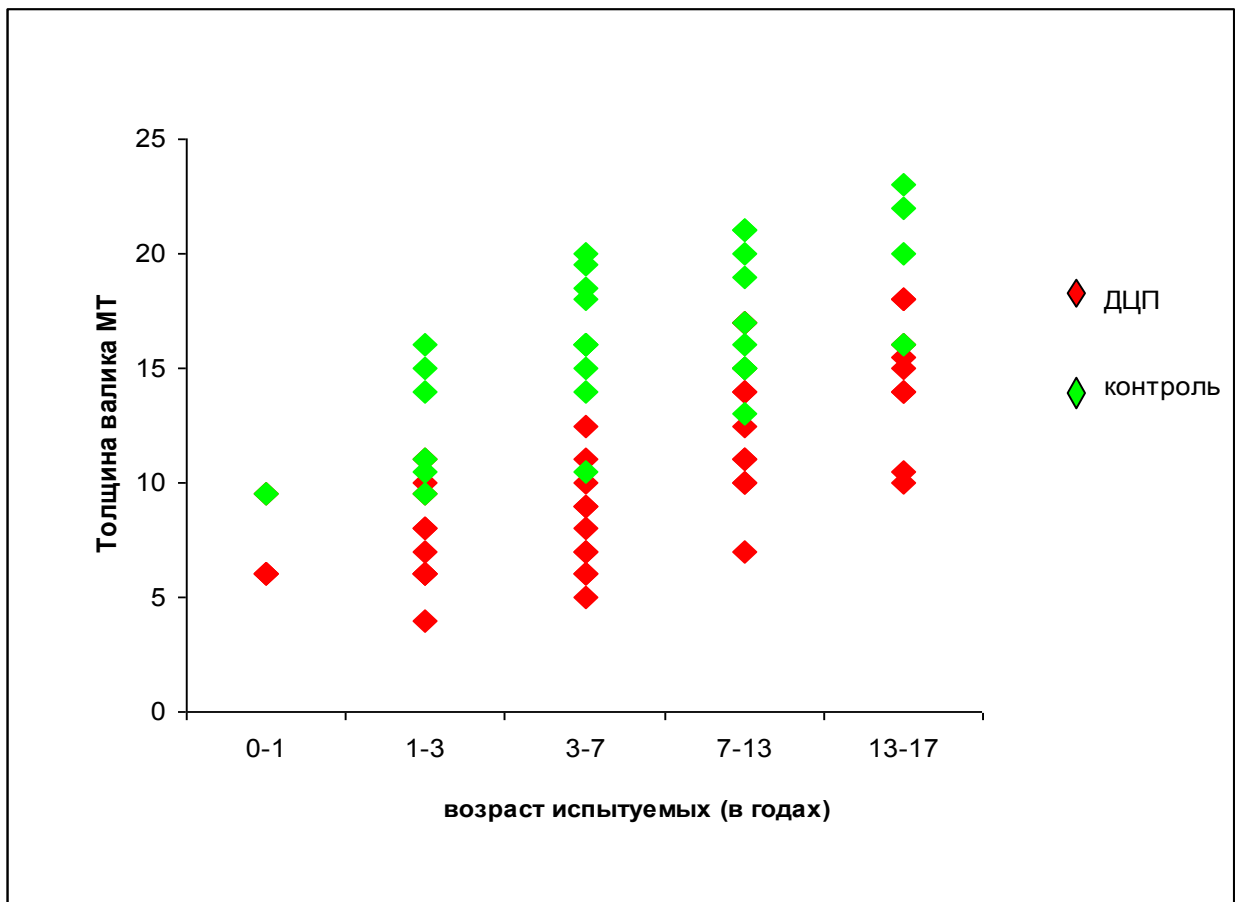


Рис. 6. Возрастные изменения толщины валика мозолистого тела (в пикселях) для детей с ДЦП и группы контроля

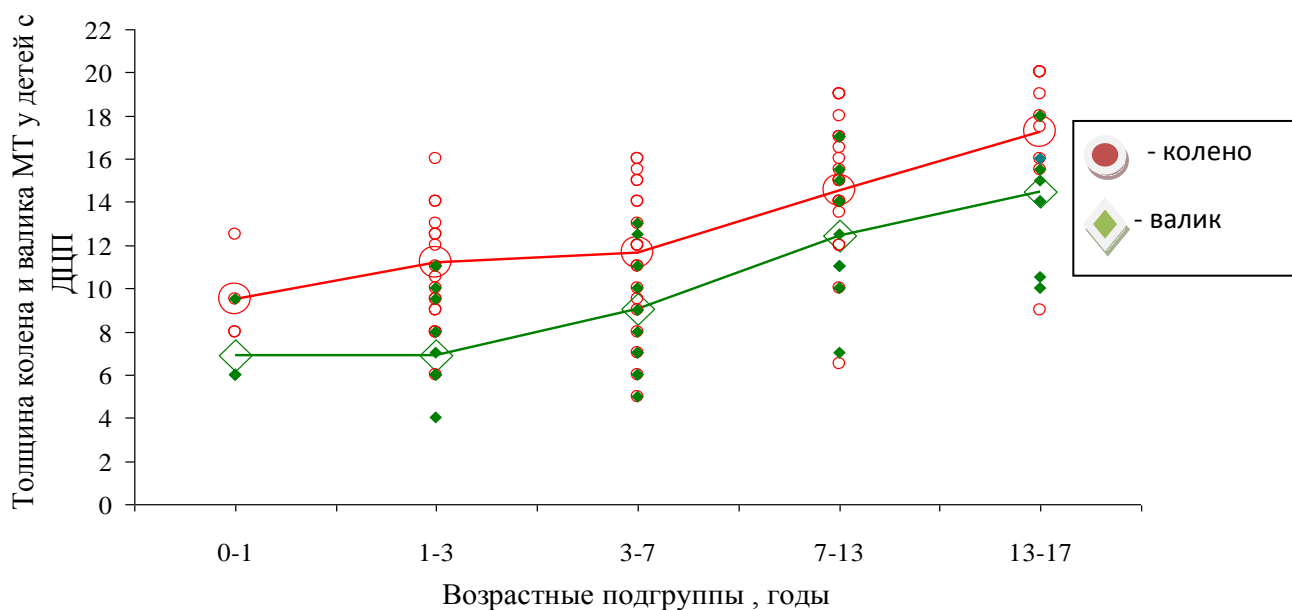


Рис. 7. Толщина колена и валика МТ у детей с ДЦП

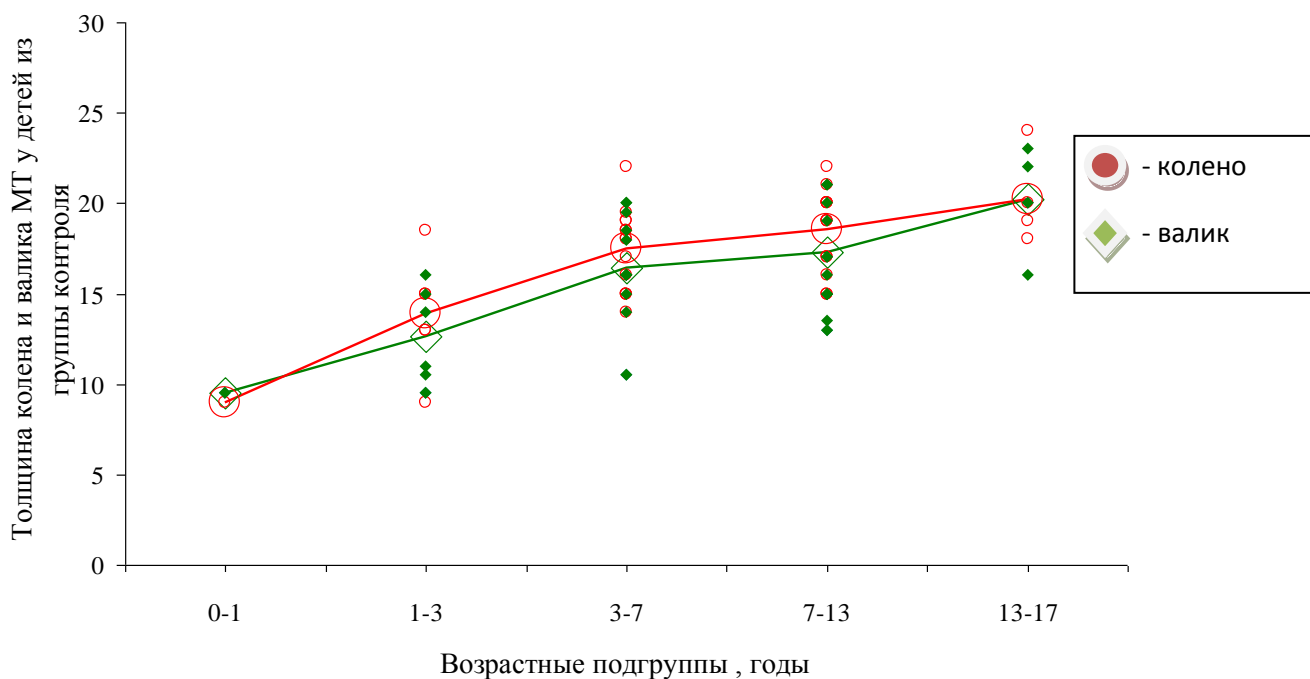


Рис.8. Толщина колена и валика МТ у группы контроля

В качестве относительного морфометрического показателя для оценки состояния белого вещества конечного мозга использовался коэффициент дефицита белого вещества, рассчитанный отдельно относительно колена мозолистого тела (Kg) и отдельно

относительно валика мозолистого тела (K_s). Для каждого коэффициента (K_g и K_s) проводился сравнительный анализ его значений в группах детей ДЦП и контроля по каждой возрастной категории.

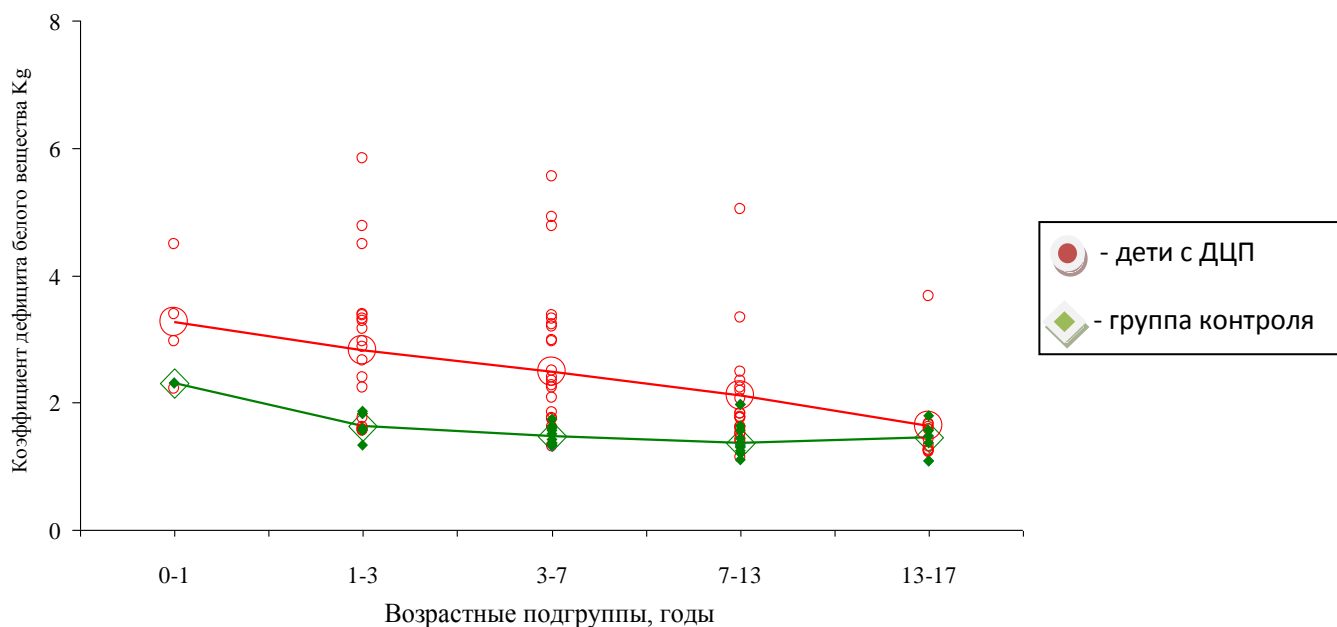


Рис. 9. Возрастная динамика интегрального коэффициента дефицита белого вещества, рассчитанного относительно колена МТ

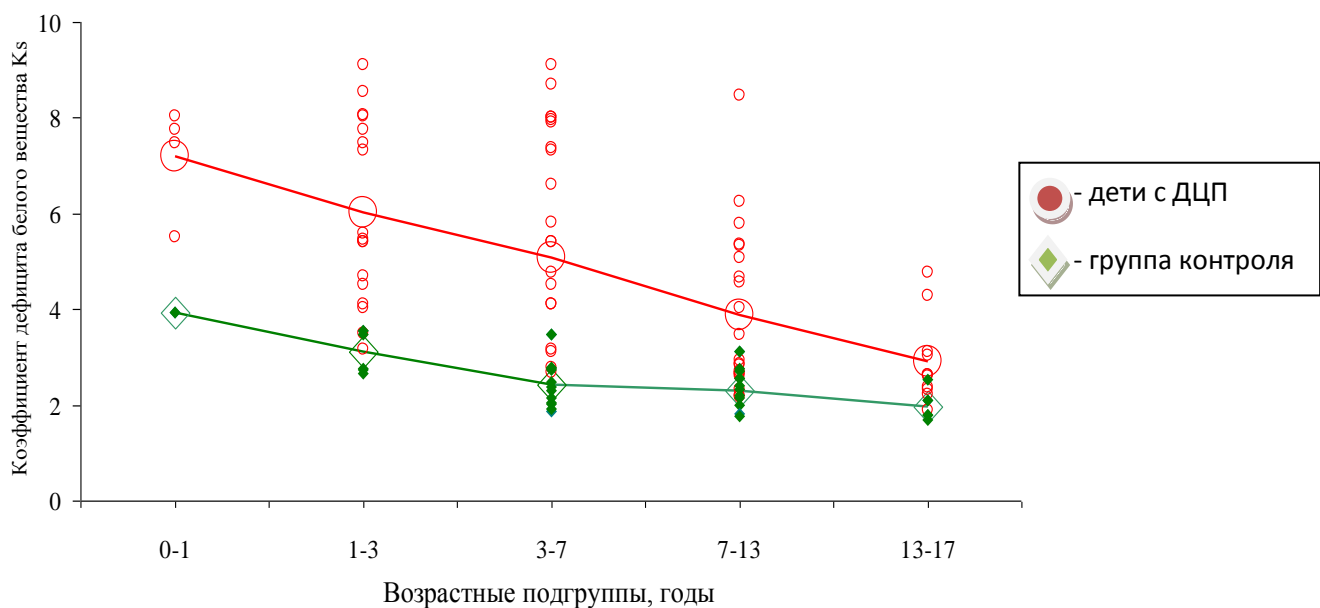


Рис. 10. Возрастная динамика интегрального коэффициента дефицита белого вещества, рассчитанного относительно валика МТ

На представленных графиках (Рис. 9 и 10) можно увидеть кривые, отражающие значения K_g и K_s в группе детей с ДЦП и в группе контроля. На обоих графиках видно, что значения K_g и K_s в группе детей с ДЦП выше, чем в группе контроля. Для оценки достоверности различий значений K_g и K_s между соответствующими возрастными категориями детей из групп ДЦП и контроля использовался критерий Манна-Уитни.

Межгрупповые различия средних значений K_g являются статистически достоверными в категориях 0-1 год, 1-3 года, 3-7 лет: $p \leq 0.01$. Межгрупповые различия средних значений K_s также в категориях 0-1 год, 1-3 года, 3-7 лет являются статистически достоверными: $p \leq 0.01$. При этом более чем у 80% детей с ДЦП в этих возрастных категориях значения K_g выше 1,65, а у 75% детей группы контроля – ниже 1,65; соответственно, значения K_s более, чем у 85% детей с ДЦП в этих возрастах выше 3,0, а у 75% детей группы контроля ниже 3,0. Предположительные пороговые значения K_g и K_s отражены на графиках (рис.11 и 12).

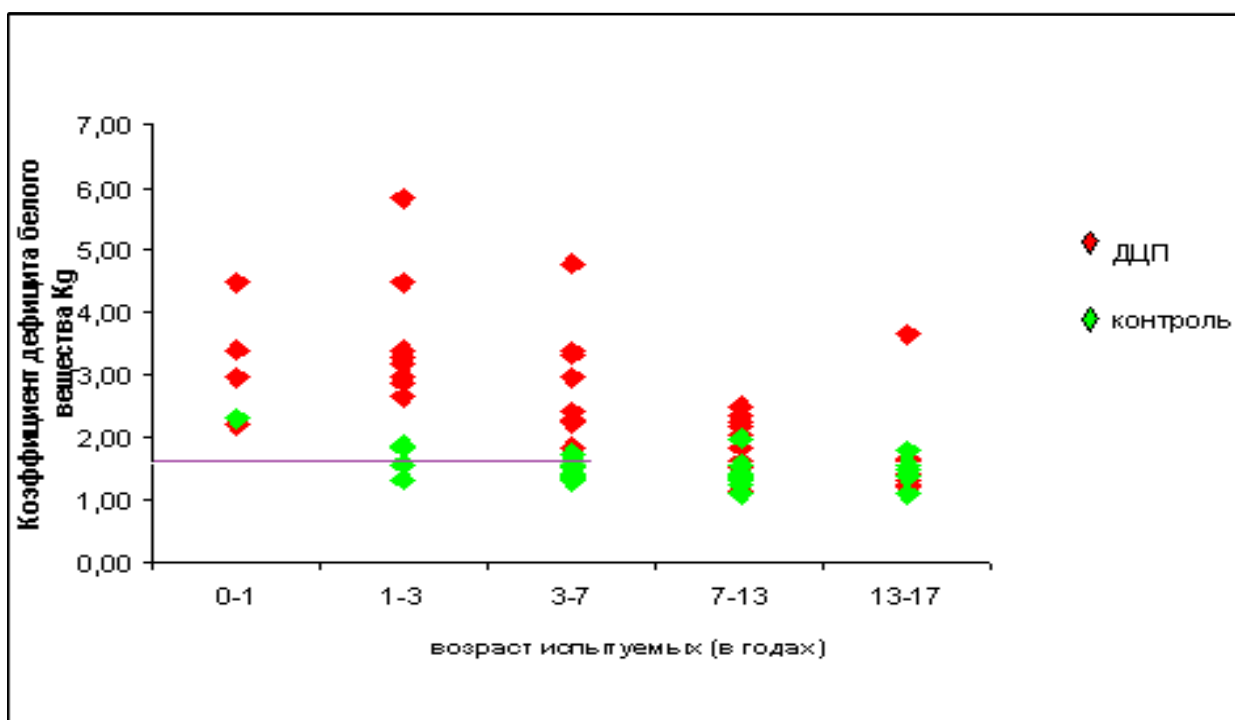


Рис. 11. Критические значения коэффициента дефицита белого вещества рассчитанного относительно колена МТ

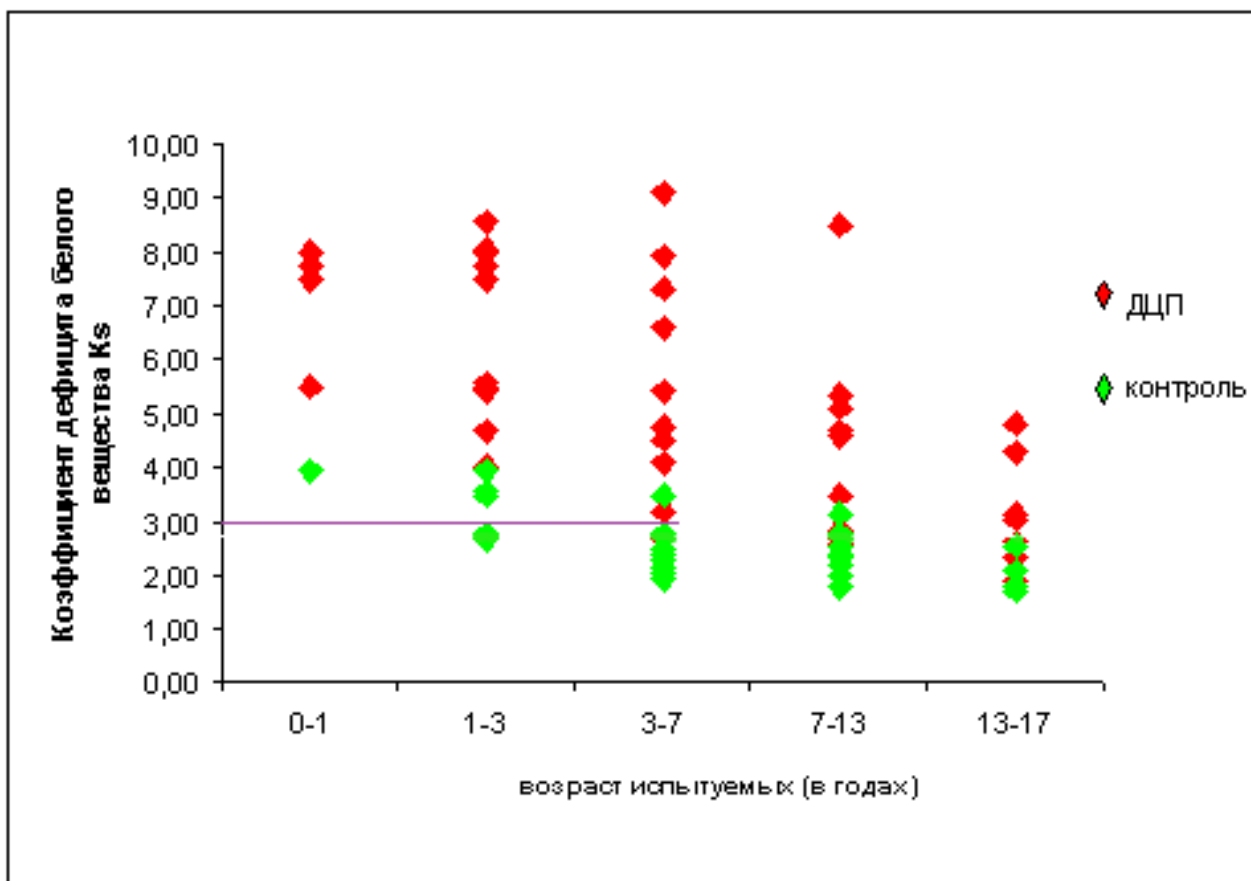


Рис. 12. Критические значения коэффициента дефицита белого вещества рассчитанного относительно валика МТ

Важно отметить, что между коэффициентом К и толщиной мозолистого тела существует отрицательная корреляция, которая отчетливо определяется только между коэффициентом К и параметрами мозолистого тела.

5. Обсуждение

Настоящее исследование, целью которого явилось сравнительное изучение состояния ассоциативных внутри- и межполушарных связей у пациентов с ДЦП и группы контроля, выполнено путем морфометрического анализа магнито-резонансных томограмм мозга детей разного возраста. При исследовании апробированы следующие, традиционно применяемые в патологоанатомической и *in vivo* радиологической практике, морфометрические индексы:

Межжелудочковые расстояния или между передними или между задними рогами боковых желудочков;

максимальный билатеральный диаметр мозга;

толщина мозолистого тела в области колена или передней части ствола

(ростральная часть МТ);

толщина мозолистого тела в области валика (задняя часть МТ).

Результаты измерений первых двух перечисленных показателей не выявили достоверных различий между контрольной группой детей с ДЦП. А для параметров мозолистого тела в его переднем и заднем сегментах установлены достоверные межгрупповые различия, которые вполне согласуются с существующими сегодня представлениями о развитии мозолистого тела. Во-первых, и толщина колена и толщина валика достоверно меньше у детей с ДЦП по сравнению с группой контроля во всех возрастных категориях: $p \leq 0.01$. Во-вторых, с возрастом толщина колена и валика увеличивается в обеих группах сравнения. И, в-третьих, у детей с ДЦП толщина валика мозолистого тела достоверно меньше толщины колена мозолистого тела в возрастных категориях 0-1 год и 1-3 года: $p \leq 0.01$.

ДЦП в большинстве случаев является следствием нарушения процессов гестации – недоношенности и/или экстремально низкого веса при рождении, воздействия алкоголя, гипотиреоза матери и т.д. В последние десятилетия, в связи с совершенствованием методов раннего выхаживания новорожденных, появляется все больше исследований посвященных наблюдениям за поведением и особенностями развития таких детей. В частности, имеется множество указаний на специфику организации мозга и поведения недоношенных детей в сравнении с их доношенными сверстниками, вплоть до позднего подросткового возраста (Skranes et al, 2007; Peterson et al, 2003; Nosarti et al, 2010; Arzoumanian et al, 2003; Vohr et al, 2005; Johnson, Marlow, 2011; Baron et al, 2011, Chitnis et al, 2008; Kontis et al, 2009). Чаще всего описывают изменения в структуре ассоциативных связей коры, включая мозолистое тело, и внутреннюю капсулу (Skranes et al, 2007; Mewes, Hüppi, 2006; Xydis et al, 2006; Rollins, 2007; Rose et al, 2009).

Мозолистое тело представляет собой самый массивный комплекс комиссуральных трактов мозга человека. В последние годы, с помощью нового метода исследования трактографии мозга человека диффузионно-тензорного имиджинга (ДТИ), – была уточнена строгая топографическая организация межполушарных связей в составе МТ для большинства кортикальных полей (Raybaud, 2009; Cheruri, 2008; Chao, 2009). Одновременно описаны множественные, пока не систематизированные, гипоплазии и дисплазии мозолистого тела, положительно коррелирующие с состоянием определенных корковых областей (Famel, 2011, Raybaud, 2010). В связи с этим становится общепринятым рассматривать мозолистое тело не только как межполушарную комиссуру, но и как тракт, интегрирующий и объединяющий систему ассоциативных внутрислошарных связей.

Благодаря возможностям пренатальной МРТ установлено, что мозолистое тело

визуализируется уже на 18-20 неделях гестации (Bui, 2006; Garel, 2006; Huang, 2006; Glenn, 2010; Moreira et al, 2010). МТ мозга претерпевает период интенсивного развития в течение последующего периода внутриутробного онтогенеза. При этом в литературе имеются противоречивые данные о градиенте его развития: с позиций традиционной точки зрения, это росто-каудальный градиент (Provenzale et al, 2007), но данные ДТИ говорят о том, что миелинизация прогрессирует в обратном направлении, т.е. каудо-ростральном (Raybaud, 2010). Вероятно, созревание этой структуры имеет гетерохронный характер и на разных этапах градиент развития изменяется. В целом процесс миелинизации и микроструктурных преобразований комплекса межполушарных связей растягивается на детский и юношеский периоды (Barkovich, 1988; Ballesteros, 1993; Hermoye et al, 2006). Длительный период развития, начинающийся с относительно ранней закладки в пренатальном онтогенезе, несомненно свидетельствует о значимости этой структуры в организации сложных форм поведения, а гетерохронный характер ее развития положительно коррелирует с последовательным созреванием корковых территорий мозга в разные периоды онтогенеза (Richards, 2003; Uylings, 2006; Rubenstein, 2011).

На сегодняшний день задача выявления соответствия между периодом воздействия повреждающих факторов и наличием дефицита ассоциативных связей в определенных областях коры, а значит, и в МТ, далека от решения. Исследователи выявляют корреляцию между преждевременным рождением и уменьшенным объемом корковых территорий, а именно парацентральной и теменно-затылочной, с изменением в микроструктуре белого вещества перечисленных, а также лобной и височной долей (Nosarti, 2010; Dudink, 2010; Peterson et al, 2003).

Результаты исследований секционного легального аутопсийного материала в лаборатории функциональной нейроморфологии согласуются с наблюдениями об опережающем становлении парацентральной, височной и нижней префронтальной корковых областей, а также указывают на гетерохронию в развитии коры. В ходе этих исследований было установлено, что дифференцировка «эфферентного» комплекса коры происходит в присутствии субпластинки и незначительно зависит от ее состояния. Слои II – III, основная составляющая «ассоциативного» комплекса дефинитивной коры, начинают дифференцироваться усиленным темпом только после апоптоза нейронов субпластинки и опережают становление «эфферентного» комплекса начиная с 27 недели гестации (Краснощекова и др., 2007). Используя критерий выделения субпластинки и особенности распределения клеток иммунопозитивных к белку MAP2 по поперечнику коры, было подтверждено, что неокортекс развивается гетерохронно, и первыми на путь дифференцировки вступают височная, нижняя префронтальная, пред- и постцентральные

области коры полушарий (Краснощекова и др., 2009, 2010; Tkachenko et al., 2016). Этот период соответствует второй половине гестации, на который приходится основное количество преждевременных рождений с вытекающим отсюда резким изменением внешних условий, и их крайне неблагоприятным влиянием на несформировавшиеся комплексы ассоциативных систем коры. В результате этих исследований было выдвинуто предположение о том, что с наибольшей вероятностью у детей, переживших неблагоприятный период гестации, повреждаются именно эти области коры, а также их ассоциативные связи, как внутри-, так и межполушарные. Исходя из данных литературы о строгой топографии связей в составе мозолистого тела, был разработан коэффициент мозолистого тела (кСС) как соотношение площадей колена и передней части ствола (связи префронтальной коры), валика (связи теменно-височно-затылочной коры), перешейка (связи пред- и постцентральной коры). Этот коэффициент позволяет с высокой достоверностью отличать МР томограммы мозга доношенных и недоношенных детей раннего возраста, а также детей с ДЦП и группы контроля (Ткаченко и др., 2014; Краснощекова и др., 2016).

В исследованиях последних лет, выполненных методами структурной МРТ и трактографической МРТ-ДТИ, появляются сведения о том, что мозолистое тело полушарий мозга недоношенных младенцев, по сравнению с рожденными в срок, отличается размерами именно колена и валика (Nossin-Manor, 2011; Leijser et al, 2008).

Так, в сравнительном исследовании 106 глубоко недоношенных детей и 20 рожденных в срок, было выявлено достоверное снижение площади МТ на сагиттальных МРТ-изображениях у недоношенных по сравнению с рожденными в срок, особенно в передней трети ствола МТ и валике. Микроструктурные изменения были выражены снижением у недоношенных в переднем и заднем отделах МТ фракционной анизотропии, характеризующей степень миелинизации трактов. Объем трактов, в составе МТ, был также снижен у недоношенных, особенно в передней части ствола и перешейке. (Thompson et al, 2011; Nossin-Manor, 2011).

Определенные закономерности соотношения частей мозолистого тела обнаружены и нейроморфологами кафедры цитологии и гистологии СПбГУ в ряде МР-морфометрических исследований у детей с ДЦП разного возраста, в сравнении с группой контроля их ровесников. У детей группы контроля общая площадь МТ с возрастом закономерно увеличивалась, а отдельных сегментов изменялась по-разному, об этом судили по отношению площади каждого сегмента к площади всего МТ. У детей группы контроля, вне зависимости от возраста, максимальную площадь на срединно-сагиттальной томограмме МТ имели колена и валик (сегменты СС2 и СС7). В младшей подгруппе 2-3-

летних площадь сегмента СС7 была больше СС2 в среднем на 2,5-3%. Начиная с 3-4-летнего возраста относительная площадь сегмента СС7 постепенно увеличивалась, а СС2 почти не менялась и в результате у детей 9-11 лет валик был больше колена на 5%.

Общая площадь МТ в группе детей с ДЦП увеличивалась до 6-7 лет, а начиная с 7-8 лет наблюдали ее снижение, при этом во всех подгруппах площадь МТ, по сравнению с контролем, была достоверно ниже ($p \leq 0.01$). Колено и валик МТ у детей с ДЦП во всех подгруппах имели максимальные размеры, однако их возрастная динамика носила иной, по сравнению с контрольной группой, характер. У детей 2-3 лет относительная площадь валика, по сравнению с коленом была меньше на 6%, с возрастом валик увеличивался (в итоге на 6-7%), хотя не так равномерно, как в группе контроля. Одновременно отмечено заметное снижение относительных параметров колена, в результате в подгруппе детей 9-11 лет валик был больше колена на 10% (Краснощекова и др., 2016). Полученные результаты подтверждают данные литературы, согласно которым у детей и подростков с возрастом параметры МТ увеличиваются, при этом наиболее вариабельными по размерам являются колено и валик (Ansado et al., 2015). Показано, что формирование и миелинизация каллозальных волокон в мозге человека в пре- и постнатальном периодах происходят неравномерно. В пренатальном периоде формирование МТ начинается с его передних отделов. Уже на 13 недели гестации образуются каллозальные связи фронтальных долей полушарий, которые формируют клюв, колено и переднюю часть ствола МТ, задняя часть ствола МТ и валик, образованные связями височных и затылочных долей, развиваются позднее, во второй половине пренатального периода (Raybaud, 2010). Миелинизация каллозальных волокон в постнатальном периоде начинается с валика и заканчивается в области колена и клюва МТ только к 17 годам. Динамика развития МТ, выявленная у детей группы контроля, находится в соответствии с этими закономерностями. Если у детей младшей подгруппы относительная площадь валика превышает площадь колена всего на 2,5-3%, то в старшей подгруппе эта разница возрастает до 5%, что, вероятно происходит за счет более интенсивной миелинизации волокон в составе валика. У детей с ДЦП из младшей подгруппы, напротив, относительная площадь валика меньше колена на 6%, этот факт, не исключено, объясняется нарушением развития мозолистого тела во второй половине гестации. Резкое увеличение относительных размеров валика, по сравнению с коленом у детей с ДЦП из старшей подгруппы объяснить сложно, но это может быть связано как с процессом дегенерации комиссуральных волокон, связывающих передние отделы коры полушарий, так и отклонениями в процессах миелинизации передних сегментов мозолистого тела. Каллозальные проекции отличаются высокой упорядоченностью: в составе клюва, колена

и передней части ствола проходят связи префронтальных областей коры, в среднем и заднем сегментах ствола – премоторных, в составе перешейка – первичных моторных и соматосенсорных, в составе валика проходят связи заднетеменных, затылочных и височных областей коры (Hofer S., Frahm, 2006). Известно, что ДЦП характеризуется симптомокомплексом непрогрессирующих двигательных нарушений, как правило, вследствие перинатальных поражений мозга (Долгих и др., 2014). С учетом топографии каллозальных связей, гипоплазии перешейка и колена МТ у больных с ДЦП, вероятно, отражают патологическое состояние префронтальной и моторной областей коры. Косвенно это подтверждается данными об уменьшении объема нисходящего кортико-спинального тракта и каллозальных связей моторной коры у детей с ДЦП (Thomas et al., 2005).

В качестве сравнительного показателя состояния МТ у детей с ДЦП и группы контроля в этом же морфометрическом исследовании был использован коэффициент мозолистого тела (кСС), значения которого в группе контроля выше, чем у детей с ДЦП во всех возрастных подгруппах. Усредненные значения коэффициента у детей группы контроля с возрастом увеличиваются, а с ДЦП – нет. При этом у 85% детей с ДЦП значения этого коэффициента ниже 200, а у 78% здоровых детей – выше 200. Во всех возрастных подгруппах эти различия были достоверны ($p \leq 0.01$), для подгруппы 5-6 лет порог достоверности был ниже ($p \leq 0.05$). Примененный морфометрический анализ с использованием коэффициента кСС позволил охарактеризовать как возрастную динамику развития мозолистого тела, так и, с высокой степенью достоверности, различать мозг детей из группы контроля и с ДЦП.

В настоящей работе получены данные, которые подтверждают различающуюся возрастную динамику колена и валика мозолистого тела, хотя таких четких закономерностей, которые были выявлены в результате морфометрического анализа сагиттальных томограмм, мы не получили.

Следует обратить внимание на то, что приведенные сведения касаются только анализа МР томограмм мозга, которые позволяют получать и подвергать морфометрическому анализу строго сагиттальные срезы мозга. Вместе с тем, МРТ исследование назначается только тем детям, которые имеют выраженные неврологические нарушения и сопряженное с небезразличной для здоровья процедурой медикаментозного сна. В то же время ультразвуковое чрезродничковое обследование мозга является рутинным, проводится неоднократно в течение первого года жизни детей, но не позволяет получить строго ориентированных медиальных сагиттальных изображений. Обычно в УЗИ исследованиях используют следующие морфометрические показатели –

билатеральный диаметр мозга и параметры межжелудочкового расстояния. Но эти показатели не имеют однозначной интерпретации и не могут быть использованы как предиктивный метод диагностики такого высоко инвалидизирующего заболевания как ДЦП. В связи с этим в настоящей работе был разработан интегральный метод оценки состояния мозга по параметрам, которые косвенно или напрямую указывают на дефицит белого вещества полушарий. Этот метод позволяет использовать для анализа изображения в иных плоскостях, в которых можно выполнить измерения выбранных нами параметров.

Накопленное к настоящему времени значительное количество научного материала в работах, посвященных исследованию головного мозга, демонстрирует широкий спектр как рентгенологических, так и клинических проявлений перинатального повреждения белого вещества. Современные методы нейровизуализации позволяют прижизненно изучать патологические изменения, как всего морфологического субстрата мозгового вещества, так и отдельных областей, структур и трактов головного мозга. Благодаря этим методам в научном и медицинском арсенале появились обозначения целых синдромальных комплексов, связанных исключительно с возможностью рассматривать живые ткани неинвазивными методами. Так, при визуализации головного мозга с помощью МРТ определяется ряд МР-признаков, связанных с усилением и неоднородностью сигнала, идущего от патологически изменённого перивентрикулярного белого вещества, которые сегодня обозначаются как перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). ПВЛ, как самостоятельное патологическое изменение белого вещества головного мозга, ассоциирована с легкими формами ДЦП, в некоторых случаях – просто с задержкой развития. С другой стороны у детей с ДЦП в 50% случаев обнаруживают МР-признаки ПВЛ (Leviton A, Gilles F., 1996). ПВЛ состоит из двух компонентов – фокального и диффузного. При этом желудочковая дилатация, которая наблюдается в комплексе с перинатальным повреждением белого вещества, как считается, связана не только с очагами некроза белого вещества, непосредственно прилегающего к желудочкам, но и с диффузным поражением белого вещества головного мозга, что является ключевым фактором в патогенезе заболевания (Volpe, 1998). Существуют данные о том, что центральные сегменты мозолистого тела у детей с ДЦП тоньше по сравнению с неврологически здоровыми детьми. Патологический механизм диспластического каллозального истончения, который наблюдается у таких детей, может иметь отношение к изменениям в аксонах, возникающих на фоне перивентрикулярной лейкомаляции, и связан с диффузной потерей белого вещества, как нейрпатологического субстрата, возникающего при его пренатальном поражении (Ashok Panigrahy et al., 2005).

Ранее было сделано несколько работ, в которых авторы предполагали, что

измерение толщины мозолистого тела на срединно-сагиттальном срезе – быстрый способ оценки объема белого вещества мозга. Однако, несмотря на клиническое значение и последствия этой взаимосвязи, отношение между толщиной мозолистого тела и объемом белого вещества не имеет прямой количественной корреляции у детей с ДЦП, которые демонстрируют МР-признаки широкого спектра повреждений белого вещества головного мозга (Ashok Panigrahy et al., 2005). Поэтому в ходе выполнения работы был разработан и апробирован относительный показатель.

Этот показатель, названный коэффициентом (К) дефицита белого вещества, был использован для анализа двух уровней мозга – рострального, где возможно измерить толщину колена МТ и каудального, где измеряли толщину валика МТ. Как на одном, так и на другом уровне разброс данных был очень велик, хотя различия средних значений были достоверны в младших подгруппах. В связи с этим, после соответствующей доработки, связанной с увеличением численности выборки, данный коэффициент может приобрести диагностическую значимость. В пользу этого свидетельствует то, что более чем у 80% детей с ДЦП в младших подгруппах коэффициент выше 1,65 для уровня колена МТ и более чем у 85% – коэффициент выше 3 – для уровня валика МТ, то есть предположительно K_g и K_s имеют пороговые значения. Позитивно и то, что различия коэффициентов особенно велики в младших возрастных подгруппах, когда вопрос диагностики ДЦП стоит наиболее остро.

Важно отметить, что для морфометрического анализа с помощью этого коэффициента была использована та же группа, в которой морфометрический анализ по отдельным общепринятым морфометрическим параметрам, таким как билатеральный диаметр мозга и межжелудочковое расстояние, не дал результатов. По нашему мнению, указанный факт позволяет предполагать, что у детей с ДЦП страдает вся система ассоциативных связей коры полушарий мозга. Полученные результаты хорошо укладываются в канву современных представлений, согласно которым ДЦП, как заболевание смешанной этиологии, чаще всего имеет внутриутробный генез (Folkerth, 2005; Nelson, 2008; Annemieke 2009; Mann et al, 2011). Это позволяет нам сравнить собственные данные с литературными об организации связей у детей, которые родились в срок, но пренатально подвергались неблагоприятному воздействию алкоголя. Диффузионно-тензорный анализ мозга новорожденных с фетальным алкогольным синдромом показал у них достоверное снижение объемов серого и белого вещества мозга. У этих детей, по сравнению с контрольными, были зарегистрированы изменения в проекционных, ассоциативных и транскаллозальных трактах, в частности, снижение анизотропии в валике и колене МТ, нижнем лобно-затылочном пучке, нижнем и верхнем

ассоциативных пучках (Guerri, 2009; Counsell, 2008; Narberhaus, 2007; Cascio et al, 2007).

Подводя итог анализу данных литературы и собственных, можно предположить, что у детей с ДЦП страдает не только система нисходящих моторных проекций, но и ассоциативных внутри-, межполушарных связей. Дальнейшее исследование этого вопроса следует вести с учетом формы ДЦП и с анализом гестационных сроков, в течение которых плод подвергался воздействию тератогенных факторов.

6. Выводы.

1. Сравнительный анализ межжелудочкового расстояния и билатерального диаметра мозга на магнито-резонансных аксиальных томограммах не позволяет достоверно различать мозг детей групп контроля и с ДЦП всех возрастов.
2. Толщина мозолистого тела в области колена и валика на магнито-резонансных аксиальных томограммах мозга детей с возрастом увеличивается, как в группе контроля, так в группе ДЦП.
3. Толщина мозолистого тела в области колена и валика на магнито-резонансных аксиальных томограммах мозга детей всех возрастов из группы контроля достоверно не различается, а у детей с ДЦП различается в младшем возрасте.
4. Значение коэффициента дефицита белого вещества, использованного при МР-морфометрии аксиальных томограмм мозга, достоверно выше в группе детей с ДЦП младшего возраста, по сравнению с их ровесниками из группы контроля.

7. Список литературы

1. Барашнев Ю. И. Клинико морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически - ишемических энцефалопатиях / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. - 2000. - №5. - С.39 – 42
2. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики и терапии. Рос педиат.; журн. 2001;1:4-8 с.
3. Долгих В.В., Власенко А.В., Ледяева Н.П., Рычкова Л.В., Лаптева И.Н. Опыт применения высоких технологий в реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича // Вестн. Росздравнадзора. 2014. № 3. С. 24-26.
4. Жаботинский ЮМ. Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л., 1965, 165 с.
5. Зыкин ПА, Краснощекова ЕИ, Федосеева КН, Ткаченко ЛА, Николаев АА, Покусаева ИН, Смолина ТЮ. Особенности развития коры полушарий конечного мозга человека в течение 16-20 недель гестации (гистологическое, иммуногистологическое исследование) //Вестник СПбГУ, 2009, серия 3, №2. с. 81-92
6. Краснощекова ЕИ, Зыкин ПА, Ткаченко ЛА, Смолина ТЮ. Развитие пирамидных,. Физиология человека, 2010. 185

7. Краснощекова ЕИ, Федосеева КН, Самарина АС, Смолина ТЮ. Пренатальный онтогенез височной области коры мозга человека. // Рос. Физиол. журнал , 2007; 7, 762-768
8. Краснощекова ЕИ, Федосеева КН, Самарина АС, Смолина ТЮ. Развитие височной области коры мозга человека в средний и поздний периоды пренатального онтогенеза. // Вестник СПбГУ, 2007; 3: 108-116
9. Е.И.Краснощёкова, П.А.Зыкин, Л.А.Ткаченко, Т.А.Александров, В.М.Середа, Возрастная динамика развития мозолистого тела мозга у детей и ее особенности при детском церебральном параличе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. №6. В печати.
10. Махова И.Ю. 3.5. Отечественные теории периодизации психического развития // Психология развития: теоретические основы : учеб. пособие. — Хабаровск: ДВГУПС, 2006.
11. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян Н.Э. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. СПб: Деятка, 2007. 236 с.
12. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 228 с.
13. Пальчик АБ. Эволюционная неврология. 2002, 384 с.
14. Пальчик АБ. Введение в неврологию развития. 2007, 370 с.
15. Пальчик А.Б, Шабалов Н.П. Гипоксически- ишемическая энцефалопатия новорожденных МедПресс-Информ, 2013 г.
16. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. 2009, 160 с.
17. Ткаченко Л.А., Н.О. Торонова, Е.И. Краснощекова, Т.А. Александров, П.А. Зыкин, А.Н. Ялфимов. Сравнительное МРТ-морфометрическое исследование мозолистого тела доношенных и недоношенных детей раннего грудного возраста // Физиология человека, 2014. Т. 40, № 1. С. 36-42.
18. Стольный В.Н. Изменения структурных образований перивентрикулярной зоны головного мозга плодов и новорожденных при плацентарной недостаточности в различные гестационные сроки: Автореф. дис... канд. мед. наук. Омск, 1997. 154 с.
19. Чернышева Н.В., Милованова О.А., Лобов М.А. и др. Дисгенезии мозга: гипо-, агенезии мозолистого тела (обзор литературы) // Клиническая неврология. - 2012. №1. - С 38-40.
20. Шевченко А.А. Врожденные пороки развития центральной нервной системы (ЦНС): клиничко-неврологические аспекты и проблемы пренатальной диагностики. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. журнал №2 (8) / 2014
- 21.
22. Alcamo E.A., Chirivella L., Dautzenberg M., Dobрева G., Fariñas I., Grosschedl R., McConnell SK. Satb2 regulates callosal projection neuron identity in the developing cerebral cortex. // Neuron. 2008 Feb 7;57(3):364-377
23. Alexander AL., Lee JE., Lazar M., Boudos R., Dubray MB., Oakes TR., Miller JN., Lu J. Jeong EK., McMahon WM., Bigler ED, Lainhart, JE. 2007. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. // NeuroImage, 2007; 34, 61–73.
24. Ansado J., Collins L., Fonov V., Garon M., Alexandrov L., Karama S., Evans A., Beauchamp M.H.: Brain Development Cooperative Group. A new template to study callosal growth shows specific growth in anterior and posterior regions of the corpus callosum in early childhood // Eur. J. Neurosci. 2015. Vol. 42, N 1. P. 1675-1684.

25. Arlotta P., Molyneaux BJ., Chen J., Inoue J., Kominami R., Macklis JD. Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo.//2005, *Neuron*; 45: 207-221
26. Ashok Panigrahy Ж Patrick D. Barnes Robert L. Robertson Ж Lynn A. Sleeper James W. Sayre. Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral white matter volume. *J. Pediatr Radiol* (2005) 35: 1199–1207
27. Ashwal S, Russman BS, Blasco BA, Miller G, Sandler A, Shevell M, Stevenson R. Practice parameter: diagnostic assesment of the children with cerebral palsy.// *Neurology*, 2004; 62: 851-863
28. Avanzino L, Teo JT, Rothwell JC. Intracortical circuits modulate transcallosal inhibition in humans.// *J Physiol* 2007; 583:99–114
29. Babcock MA, Kostova FV, Ferriero DM, et al. Injury to the preterm brain and cerebral palsy: clinical aspects, molecular mechanisms,unanswered questions, and future research directions.//*Child Neurol* 2009; 24: 1064–84.
30. Baenziger O, Martin E, Steinlin M, Good M, Largo R, Burger R, Fanconi S, Duc G, Buchli R, Rumpel H, Boltshauser E. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: a prospective MRI study.//*Neuroradiology*, 1993; 35:437-442.
31. Battal B., Kocaoglu M., Akgun V., Bulakbasi N., Tayfun C. Corpus callosum: normal imaging appearance, variants and pathologic conditions // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2010. Vol. 54, N 6. P. 541-549.
32. Barkovich AJ: Current concepts of polymicrogyria.//*Neuroradiology* 2010, 52:479-487.
33. Barkovich A. James,Hetts SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Anomalies of the Corpus Callosum: An MR Analysis of the Phenotypic Spectrum Of Associated Malformations.// *AJR*, 2006;187: 1343-1348
34. Baron JC, Levasseur M, Mazoyer B, et al. Thalamocortical diaschisis: positron emission tomography in human.//*J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992;55:935-942
35. Bartzokis G., Sultzer D., Lu P.H., Nuechterlein K.H., Mintz J.,Cummings J.L. Heterogenous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical “disconnection” in aging and Alzheimer's disease.// *Neurobiol.Aging*, 2004; 25, 843–851.
36. Bayer, S. A., and Altman, J. *Atlas of Human Central Nervous System Development: The Human Brain During the Second Trimester.*//2005. Boca Raton, FL, CRC Press.
37. Bedeschi M.F.et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients.// *Pediatr. Neurol.*, 2006;34,186-193
38. Benini R., Dagenais L.,Shevell M.I . Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us?// *The Journal of Pediatrics*, 2013; 162:369-374
39. Bielle F, Griveau A, Narboux-Nême N, Vigneau S, Sigrist M, Arber S, Wassef M, Pierani A. Multiple origins of Cajal-Retzius cells at the borders of the developing pallium.//*Nat Neurosci.* 2005; 8:1002-1012.
40. Boettger T., Rust M.B., Maier H. Loss of K-Cl co-transporter KCC3 causes deafness, neurodegeneration and reduced seizure and reduced seizure threshold.// *EMBO J.*, 2003; 22, 5422-5434
41. Bonneau D, Toutain A, Laquerrière A, Marret S, Saugier-Veber P, Barthez MA, Radi S, Biran-Mucignat V, Rodriguez D, Gélot A. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings.// *Ann Neurol.* 2002 Mar; 51(3):340-349

42. Britanova O. et al. *Satb2* is a postmitotic determinant for upper-layer neuron specification in the neocortex.//2008, *Neuron*; 57:378-392
43. Bonneau D, Toutain A, Laquerrière A, Marret S, Saugier-veber P, Barthez MA, Radi S, Biran-Mucignat V, Rodriguez D, Gélot A. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings.// *Ann Neurol*. 2002 Mar; 51(3):340-349
44. Byrd S.E. Absence of the corpus callosum: computed tomographic evaluation in infants and children//S.E. Byrd, D.C. Harwood-Nash, C.R. Fitz//*J Can Assoc Radiol*. 1978. No 29. P.108-112
45. Cascio C, Styner M, Smith RG, Poe MD. Reduced relationship to cortical white matter volume revealed by tractography-based segmentation of the corpus callosum in young children with developmental delay.//*Am J Psychiatry*. 2006; 163:2157–63
46. Cauller LJ. Backward cortical projections to primary somatosensory cortex in rats extend longhorizontal axons in layer I.//1998, *J.Comp.Neurol*;390:297-310.
47. Cho H.K., Jang S.H., Lee E, Kim S.Y., Kim S., KwonY.H. , So S.M. Diffusion Tensor Imaging–Demonstrated Differences between Hemiplegic and Diplegic Cerebral Palsy with Symmetric Periventricular Leukomalacia.//*AJNR Am J Neuroradiol* , 2013; 1-4
48. Chugani, H. T., Phelps, M. E. & Mazziotta, J. C. Positron emission tomography study of human brainfunctional development.// *Ann. Neurol*, 1987; 22, 487-497
49. Clarke, S., Kraftsik, R., Van der Loos, H., and Innocenti, G. M. (1989). Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism? *J. Comp. Neurol*. 280, 213–230.
50. Crino PB, Eberwine J. Cellular and molecular basis of cerebral dysgenesis.// *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;50: 907-916
51. Cubelos B et al. *Cux1* and *Cux2* regulate dendritic branching, spine morphology, and synapses of the upper layer neurons of the cortex.//2010, *Neuron*; 66: 523-535
52. De Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum.// *J Neuropathol Exp Neurol*. 1985; 44:578–91
53. De Luca AM, David H Ledbetter, Christa L Martin.Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies.//*Lancet Neurol* 2012; 11: 283–92
54. De Vries LS. Neurological assessment of the preterm infant.// *Acta Paediatrica*, 1996; 85: 765-771
55. DeAzevdo, L.C., Hedin-Pererira C.,Lent.R Callosal neurons in cingulate cortical plate and subplate of human fetuses.//*J. Comp. Neurol*, 1997; 386, 60-70
56. Demyanenko G.P., Tsai A.Y., Maness P.F. Abnormalities in neuronal process extention, hippocampal development, and the ventricular system of *L1* knockout mice.// *J.Neurosci.*,1999;19, 4907-4920
57. Dobins WB, Ledbetter DH. Clinical and molecular studies in 62 patients with type 1 lissencephaly.// *Ann Nurol* 1990; 28: 440 (abstract)
58. Donahoo A.L.S. and Richards L.J. Understanding the mechanisms of callosal development through the use of transgenic mouse models.// 2009, *Semin.Pediatr. Neurol*; 16: 127-142
59. Dougherty R, Ben-Shachar M, Bammer R, Brewer A, Wandell B. Functional organization of human occipital–callosal fiber tracts.//*PNAS*. 2005;102:7350–5
60. Edwards T.J., Sherr E.H., Barkovich A.J., Richards L.J. Clinical, genetic and imaging findings

identify new causes for corpus callosum development syndromes // *Brain*. 2014. Vol. 137, Pt 6. P. 1579-1613.

61. Evrard PH, Miladi N, Bonnier CH., Greessens P. Normal and abnormal development of the brain.//*Handbook of neuropsychology*, 1992
62. Evrard SG, Vega MD, Ramos AJ, Tagliaferro P, Brusco A. Altered neuron-glia interactions in a low, chronic prenatal ethanol exposure.// *Brain Res Dev Brain Res.*, 2003; 147(1-2):119-33
63. Fazeli A, Dickinson SL, Hermiston ML et al. Phenotype of mice lacking functional deleted in colorectal cancer (Dcc) gen.// 1997 ,*Nature*: 386: 796–804.
64. Fertuzinhos S, Krsnik Z, Kawasawa YI, Rasin MR, Kwan KY, Chen JG, Judas M, Hayashi M, Sestan N. Selective depletion of molecularly defined cortical interneurons in human holoprosencephaly with severe striatal hypoplasia.//*Cereb Cortex*. 2009 Sep;19(9):2196-207
65. Folkerth RD. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. //*Pediatr Dev Pathol* 2006;9:3–13
66. Freud S. Die infantile Cerebrallahmung. In: Nothnagel H, ed.*Specielle Pathologie und Therapie*, edn IX, part 111. Vienna:Holder, 1897: 1–327.
67. Friede R.L. *Developmental neuropathology*//Springer-Verlag, New York, 1989; p 577
68. Garcez, P. P., Henrique, N. P., Furtado, D. A., Bolz, J., Lent, R., and Uziel, D. (2007). Axons of callosal neurons bifurcate transiently at the white matter before consolidating an interhemispheric projection. *Eur. J. Neurosci.* 25:1384–1394.
69. Gu C. et al. Neurotrophin-1 conveys semaphorin and VEGF signaling during neural and cardiovascular development.//2003, *Dev Cell*; 5: 45-57
70. Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders.// *Neurobiology of Disease*, 2010; 38: 154-166
71. Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options.// *Trends Neurosci*, 2008; 31:154-162
72. Guerrini R., Filippi T., Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis.//*Child Neurol*, 2005; 20: 287-299
73. Hagberg B, Hagberg G. The origins of cerebral palsy. In: David TJ (Ed). *Recent advances in paediatrics XI*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1993:67-83.
74. Han W, Kwan KY, Shim S, Lam MM, Shin Y, Xu X, Zhu Y, Li M, Sestan N. TBR1 directly represses Fezf2 to control the laminar origin and development of the corticospinal tract.//*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3041-3406
75. Harding B, Copp A. Malformations of the nervous system.//*Greenfields Neuropathology*, 1997; pp 521-538
76. Hasan K, Kamali A, Kramer L, Papnicolaou AC, Fletcher JM, Cobbs LE. Diffusion tensor quantification of the human midsagittal corpus callosum subdivisions across the lifespan.//*Brain Research*, 2008; 1227: 52–67
77. Hayakawa K, Kanda T, Hashimoto K, et al. MR imaging of spastic diplegia: the importance of corpus callosum. //*Acta Radiol.* ,1996;37:830-836
78. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging.// *Neuroimage*. Vol. 32, N 3. P. 989-994
79. Hoon AH Jr, Lawrie WT Jr, Melhem ER, Reinhardt EM, van Zijl PC, Solaiyappan BE, et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white

matter pathways.// *Neurology*,2002; 59: 752–6.

80. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, et al. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum.// *Neuroimage*, 2005; 26:195–205
81. Huang, H., Xue, R., Zhang, J., Ren, T., Richards, L. J., Yarowsky, P., Miller, M. I., and Mori, S. Anatomical characterization of human fetal brain development with diffusion tensor magnetic resonance imaging.//2009. *J. Neurosci.* 29:4263–4273.
82. Hutchins BI, Li L, Kalil K. Wnt/Calcium Signaling Mediates Axon Growth and guidance in the developing corpus callosum.// *Dev Neurobiol.* 2011 Apr;71(4):269-283
83. Itoh K. et al. Brain development in mice lacking L1-L1 homophilic adhesion.// *J.Cell Biol*, 2004; 165, 145-154
84. Johnston MV, Trescher WH, Ihida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain.//*Pediatric research*, 2001; 49: 735-741
85. Jong DL, Dong IK, Young HR, Geum J W, Chang P, Dong GK, Kucukali I, De Reuk J, Decoo D, Strijckman K, Goethals P, Lemahieu I. Positron emission tomography in spastic diplegia// *Clin Neurol Neurosurg*, 1995; 97:28-31
86. Jones E.G. Possible determinants of the degree of retrograde neuronal labeling with horseradish peroxidase.-*Brain Res.*, 1975 , v.85, №2, p.249-253.
87. Jovanov-Milosevic, N., Benjak, V., and Kostovic, I. Transient cellular structures in developing corpus callosum of the human brain.//2006. *Coll. Antropol.* 30, 375–381.
88. Judas, M., Rados, M., Jovanov-Milosevic, N., Hrabac, P., Stern-Padovan, R., and Kostovic, I. Structural, immunocytochemical, and MR imaging properties of periventricular crossroads of growing cortical pathways in preterm infants.//2005. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 2671–2684.
89. Judkins AR., Martinez D., Frreira P., Dobyns W.B., Golden AJ. Polymicrogyria includes fusion of the molecular layer and decreased neuronal populations, but normal cortical laminar organization.// *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011; 70: 438-443
90. Kasprian, G., Brugger, P. C., Weber, M., Krssak, M., Krampl, E., Herold, C., and Prayer, D. In utero tractography of fetal white matter development.//2008. *Neuroimage* 43, 213–224.
91. Kenneth Y.Kwan, Nedan Sestan , E.S. Anton. Transcriptional co-regulation of neuronal migration and laminar identity in the neocortex.//*Development*, 2012; 139, 1535-1546
92. Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy.//*Curr Opin Neurol*, 2006; 19: 129–34.
93. Kim EJ, Battiste J, Nakagawa Y, Johnson JE. Ascl (Mash1) lineage cells contribute to discrete cell population in CNS architecture.// *Molecular and cellular neuroscience*, 2008; 38: 595-606
94. Kinnunen AK, Koenig JI, Bilbe G. Repeated variable prenatal stress alters pre- and postsynaptic gene expression in the rat frontal pole.//*J Neurochem.* 2003 Aug; 86(3):736-48.
95. Koerte I, Pelavin P, Kirmess B, Fuchs T, Berweck S, Laubender R.P., Borggraefe I, Schroeder S, Danek A, Rummeny C, Reiser M, Kubick M, Shenton M, Ertl-Wagner B, Heinen F. Anisotropy of transcallosal motor fibers indicates functional impairment in children with periventricular leukomalacia.//*Dev Med Child Neurol.*, 2011; 53(2): 179–186
96. Kofman O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. // *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 Jun; 26(4):457-70. Review
97. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy.// *Lancet.* 2004 May 15; 363(9421):1619-31.
98. Kostovic I, Judas M, Sedmak G. Developmental history of the subplate zone , subplate neurons and interstitial white matter neurons: relevance for schizophrenia.// *International Journal of*

Developmental neuroscience, 2011; 29: 193-205

99. Kostovic I, Judas M. Correlation between sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants.// *Anat. Rec.*2002;267,1-6
100. Elena Krasnoshchekova, Pavel Zykin, Natalia Toronova, Lyubov Tkachenko, Yulia Stepanenko, Anatoly Yalfimov, Timofey Aleksandrov. Corpus callosum in preterm infants and patients with cerebral palsy// *Procedia*, 2013 in press
101. Kostovic I. Prenatal development of nucleus basalis complex and related fiber systems in man:histochemical study.// *Nuroscience* ,1986;17,1047-1077
102. Krageloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity.// *Exper Neurol*, 2004 190: 84-90
103. Krageloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review.//*Developmental Medicine in Child Neurology*, 2007; 49: 144-151
104. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. //*N Engl J Med* 1994;330:188 –95
105. Kulak W., Okurowska-Zawada B., Goscik E., Sienkiewicz D., Paszko-Patej G, Kubas B. Schizencephaly as a cause of spastic cerebral palsy.// *Advances in medical Sciences*, 2011; 56: 64-70
106. Kulak W, Sobaniec W, Kubas B, Walecki J. Corpus Callosum Size in Children With Spastic Cerebral Palsy: Relationship to Clinical Outcome//*Journal of Child Neurology* , 2007; 22 ,4, 371-374
107. Label C., Beaulieu C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood//*The Journal of Neuroscience*, 2011; 31(30): 10937-10947
108. Lai T, Jabaudon D, Molyneaux BJ, Azim E, Arlotta P, Menezes JR, Macklis JD. SOX5 controls the sequential generation of distinct corticofugal neuron subtypes.//*Neuron*. 2008 Jan 24;57(2):232-247
109. Laissy JP, Patrux B, Duchateau C, et al. Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective survey.// *AJNR Am J Neuroradiol.*1993; 14:145-154.
110. Lanier L.M. et al. Mena is required for neurulation and commissure formation.//1999, *Neuron*; 22:3131-325
111. Lebel C., Rasmussen C., Wyper K., Walker L., Andrew G., Yager J., Beaulieu C. Brain diffusion abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorder // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008. Vol. 32, N 10. P. 1732-1740.
112. Lee JD, Kim DI, Ryu YH, Whang GJ, Park C, Kim DG. Technetium-99m-ECp Brain SPECT in Cerebral Palsy: Comparison with MRI.//*J Nuc Med* 1998; 39:619-623
113. Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein.// *Cell*, 1990; 60: 585-595
114. Lent, R., Uziel, D., Baudrimont, M., and Fallet, C. Cellular and molecular tunnels surrounding the forebrain commissures of human fetuses.//2005. *J. Comp. Neurol.* 483, 375–382.
115. Lin G., Finger E, Gutierrez-Ramos JC. Expression of CD34 in endothelial cells, hematopoietic progenitors and nervous cells in fetal and adult mouse tissues.//*Eur J Immunol*, 1995; 25: 1508-1516
116. Lindvall C et al. Commissure formation in the mammalian forebrain.//2007, *Curr Opin. Neurobiol*;17:3-14

117. Lickiss T., Cheung AF, Hutchinson CE, Taylor JS, Molnar Z: Examining the relationship between early axon growth and transcription factor expression in the developing cerebral cortex.//2012. *J Anat* 220:201–211.
118. Luders E., Thompson P.M., Toga A.W. The development of the corpus callosum in the healthy human brain // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, N 33. P. 10 985-10 990.
119. Lopez-Bendito G. et al. Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts the mammalian forebrain.//2007, *J.Neurosci*;27: 3395-3407
120. Lyck L,Dalmau I, Chemnitz J et al. Immunohistochemical markers for quantitative studies of neurons and glia in human neocortex.// *J.Histochemistry and Cytochemistry*,2008;V56, 3, 201.
121. Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one does not always make two.//*Curr Opin Genet Dev.* 2011 ;21(3):333-339
122. Maunu J., Lehtonen L., Lapinleimu H., Matomäki J., Munck P., Rikalainen H., Parkkola R., Haataja L.Ventricular dilatation in relation to outcome at 2 years of age in very preterm infants: a prospective Finnish cohort study // *Dev. Med. Child Neurol.* 2011. V. 166. Pp. 150-166
123. McKenna WL, Betancourt J, Larkin KA, Abrams B, Guo C, Rubenstein JL, Chen B.Tbr1 and Fezf2 regulate alternate corticofugal neuronal identities during neocortical development.//*J Neurosci.* 2011 Jan 12;31(2):549-564.
124. Mendes SW, Henkemeyer M, Liebl OJ. Multiple Eph receptors and B-class ephrins regulate midline crossing of corpus callosum fibers in the developing mouse forebrain.//2006. *J Neurosci* 26:882-892
125. Messam CA, Hou J, Major EO. Coexpression of nestin in neural and glial cells in the developing human CNS defined by a human -specific anti-nestin antibody.// *Exp Neurol*,2000; 161: 585-596
126. Mitchell B.D. and Macklis J.D. Large -scale maintenance of dual projections by callosal and frontal cortical projection neurons in adult mice.// 2005, *J.Comp.Neurol*; 482:17-32
127. Moll J, Zahn R, de Oliveira-Souza R, Krueger F, Grafman J .Opinion:the neural basis of human moral cognition.// *Nat Rev Neurosci*, 2005; 6:799 – 809.
128. Molnár Z, Fishell G, Hanashima C. Building bridges to the cortex. // *Cell.* 2006 Apr 7;125(1):24-7
129. Molnar Z, Cheung AF. Towards the classification of subpopulations of layer V pyramidal projection neurons.//2006. *Neurosci Res* 55:105–115
130. Montenegro MA, Guerreiro MM, Iscia Lopes-Cendes, Guerreiro CAM, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development.// *Arch Neurol*, 2002; 59: 1147-1153
131. Mowat DR, Wilson MJ, Coossens M. Mowat-Wilson syndrome.// *J. Med. Genet.*, 2003;40, 305-310
132. Mullen RJ, Buck CR, Smith AM. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates.// *Development*, 1992; 116: 201-211
133. Nadarajah B, Parnavelas JG. Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex.//*Nat Rev Neurosci.* 2002; 3:423-432
134. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy.// *N Engl J Med* 1986; 315: 81-86
135. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy.//*Clin Obstet Gynecol*, 2008; 51: 749–62.
136. Nery S, Fishell G, Corbin JG. The caudal ganglionic eminence is a source of distinct cortical and

- subcortical cell populations.//*Nat Neurosci.* 2002;12:1279-1287
137. Nicholas AK, Khurshid M, Désir J, Carvalho OP, Cox JJ, Thornton G, Kausar R, Ansar M, Ahmad W, Verloes A, Passemard S, Misson JP, Lindsay S, Gergely F, Dobyns WB, Roberts E, Abramowicz M, Woods CG, WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly.//*Nat Genet* 42(11):1010-4
 138. Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, Wong WS, Clinton BK, Kriegstein AR. Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia.//*J Neurosci.* 2002; 22:3161-3173.
 139. Noctor SC, Martinez-Cerdeno V, Ivic L, Kriegstein AR. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases.// *Nat Neurosci.* 2004; 7:136-144
 140. Norman M, McGillivray B, Kalousek D, et al. Congenital malformations of the brain: pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects.// New York: Oxford University Press; 1995
 141. Nosarti C, Al Asady MH, Frangou S, et al. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes.// *Brain.* 2002;125:1616-1623.
 142. Ota M., Obata T., Akine Y., Ito H., Ikehira H., Asada T., Suhara T. Age-related degeneration of corpus callosum measured with diffusion tensor imaging.// *NeuroImage*, 2006; 31,445–1452.
 143. Palmini A. Disorders of cortical development.// *Curr Opin Neurol*, 2000; 13: 183-192
 144. Palmini A., Andermann E., Andermann F. Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders.//*Epilepsia*, 1994;35: 965-973
 145. Palmini A., Najm I., Avanzini G. et al. Terminology and classification of the cortical displasias.// *Neurology.* 2004; 62 (suppl 3): 2-8
 146. Patin V, Vincent A, Lordi B, Caston J. Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups? //*Brain Res Dev Brain Res.* 2004 Apr 19;149 (2):85-92.
 147. Paul L. K. Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement / L. K. Paul // *J Neurodevelop Disord.* 2011. 3. P. 3–27.
 148. Peralta-Carcelen M, Moses M, Adams-Chapman I, Gantz M, Vohr BR. Stability of neuromotor outcomes at 18 and 30 months of age after extremely low birth weight status.// *Pediatrics* 2009; 123: 887–895
 149. Petreanu L. et al. Channelrhodopsin-2-assisted circuit mapping of long-range callosal projections.// 2007, *Nat. Neurosci*; 20: 663-668
 150. Pfenninger CV, Roschupkina T, Hertwig F, et al. CD133 is not present on neurogenic astrocytes in the adult subventricular zone, but on embryonic neural stem cells, ependymal cells, and glioblastoma cells.//*Cancer Res*, 2007; 74: 838-851
 151. Piao X, Hill RS, Bodell A, Chang BS, Basel-Vanagaite L, Straussberg R, Dobyns WB, Qasrawi B, Winter RM, Innes AM et al.: G protein-coupled receptor-dependent development of human frontal cortex.// *Science* 2004, 303:2033-2036.
 152. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. //*Neuroimage* 2001; 13: 1174–85
 153. Pinto L, Cotz M., Radial glial cell heterogeneity – the source of diverse progeny in the CNS.// *Progr Neurobiol*, 2007; 83:2-23
 154. Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum

- pellucidum: anatomy, development, and malformation // *Neuroradiology*. 2010. Vol. 52, N 6. P. 447-477.
155. Rademaker KJ, Lam JN, Van Hiaaastert IC, et al. Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children. *Semin Perinatol*// 2004; 28:279-287.
 156. Rakic, S., and Zecevic, N. Early oligodendrocyte progenitor cells in the human fetal telencephalon.//2003. *Glia* 41, 117–127.
 157. Rash B.G., and Richards L.J. A role for cingulate pioneering axons in the development of the corpus callosum.// 2001, *J. Comp. Neurol*; 434:147-157
 158. Ren, T., Anderson, A., Shen, W. B., Huang, H., Plachez, C., Zhang, J., Mori, S., Kinsman, S. L., and Richards, L. J. Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain.//2006. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 288, 191–204.
 159. Rice DS, Curran T. Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development.//*Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1005-1039
 160. Richards LJ, Koester SE, Tuttle R, O’Leary DD. Directed growth of early cortical axons is influenced by a chemoattractant released from an intermediate target.//1997. *J Neurosci* 17:2445–2458.
 161. Richards L.J. et al. Mecanism regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human.// 2004, *Clin. Genet*; 66:276-289
 162. Robertson M.T., M-J Watt, Y. Yasiu. Changes in the prevalence of Cerebral Palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years.// *JAMA*, 2007; 297, 24:2733-2740
 163. Sae Hanai, Takashi Saito, Eiji Nakagawa, Asako Arai, Taisuke Otsuki, Masayuki Sasaki, Yu-ichi Goto, Masayuki Itoh. Abnormal maturation of non-dysmorphic neurons in focal cortical dysplasia: immunohistochemical considerations.// *Seizure*, 2010;274-279
 164. Samadi A., Skocic J., Rovet J. Children born to women treated for hypothyroidism during pregnancy show abnormal corpus callosum development // *Thyroid*. 2015. Vol. 25, N 5. P. 494-502.
 165. Sawamoto K, Yamamoto A, Kawaguchi A, Yamaguchi M, Mori K, Goldman SA et al. Direct isolation of committed neuronal progenitor cells from transgenic mice coexpressing spectrally distinct fluorescent proteins regulated by stage-specific neural promoters.// *Neurosci Res* 2001;65: 220-227
 166. Scales DA, Collins GH. Cerebral degeneration with hypertrophy of the contralateral pyramid. // *Arch Neurol* 1972; 26: 186–90.
 167. Schendel DE. Infection in pregnancy and cerebral palsy.//*J Am Med Womens Assoc* 2001; 56: 105–08.
 168. SCPE working group. Surveillllance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. // *Dev. Med. Child Neuro*, 2000; 42: 816-824
 169. Seghier ML, Huppi PS. The role of functional magnetic resonance imaging in the study of brain development, injury, and recovery in the newborn. // *Semin Perinatol*, 2010;34:79-86.
 170. Schaefer G. Bradley. Genetics Considerations in Cerebral Palsy.//*Semin Pediatr Neurol*, 2008; 15:21-26
 171. Shannon W. Mendes, Mark Henkemeyer , and Daniel J. Liebl. Multiple Eph Receptors and B-Class Ephrins Regulate Midline Crossing of Corpus Callosum Fibers in the Developing Mouse Forebrain.//2006 , *The Journal of Neuroscience*, 26(3): 882-892

172. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Clinical Outcome in Children and Adolescents With Attention-Deficit-/Hyperactivity Disorder. *Arch General Psychiatry*. 2006; 63:540-9.
173. Sherr E.H. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes.//*Curr.Opin. Pediatr.*, 2003;15, 567-571.
174. Shu, T., and Richards, L. J. Cortical axon guidance by the glial wedge during the development of the corpus callosum.//2001, *J. Neurosci.* 21, 2749–2758.
175. Shu T. et al. Development of midline glial populations at the corticoseptal boundary.// 2003, *J. Neurobiol*; 57: 81-94
176. Schwartz, M. L., Rakic, P., and Goldman-Rakic, P. S. Early phenotype expression of cortical neurons: evidence that a subclass of migrating neurons have callosal axons.//1991. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88:1354–1358.
177. Seldon HL. Structure of human auditory cortex II. Axon distributions and morphological correlates of speech perception. *Brain Res* 1981, 229: 295-310.
178. Silver J. et al. Axonal guidance during development of the great cerebral commissures: descriptive and experimental studies , in vivo, on the role of preformed glial pathways.//1982, *J. Comp. Neurol*;210:10-29
179. Sofia J. Araujo & Guy Tear. Axon guidance mechanisms and molecules: lessons from invertebrates.//2003. *J. Nature Reviews Neuroscience* 4, № 11. P. 910 -922
180. Son SM, Ahn YH, Sakong J, et al. Diffusion tensor imaging demonstrates focal lesions of the corticospinal tract in hemiparetic patients with cerebral palsy. //*Neurosci Lett* 2007;420:34 –38
181. Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L. & Toga, A. W. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation frontal and striatal regions.// *Nature Neurosci.*, 1999; 2, 859-861
182. Spalice A, Parisi P, Nicita P, Pizzardi G, Del Balzo F, Lannetti P. Neuronal migration disorders : clinical, neuroradiologic and genetic aspects.//*Acta Paediatrica* 2008; 98: 421-433
183. Staudt M, Niemann G, Grodd W, Krageloh-Mann I. The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions.//*Neuropediatrics* 2000; 31: 257–64.
184. Steenbergen B, Gordon A.M. Activity limitation in hemiplegic cerebral palsy: evidence for disorders in motor planning. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Sep;48(9):780-3.
185. Stewart AL, Reynolds EO, Hope PL, et al. Probability of neurodevelopmental disorders estimated from ultrasound appearance of brains of very preterm infants.// *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:3–11
186. Stiles J, Terry L. Jernigan. The basics of Brain Development.// *Neuropsychol Rev* 2010; 20: 327-348
187. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view// *Psychological Research*, 2000; 63, 289-298
188. Sugitani Y, Nakai S, Minowa O, Nishi M, Jishage K, Kawano H, Mori K, Ogawa M, Noda T. Brn-1 and Brn-2 share crucial roles in the production and positioning of mouse neocortical neurons.//*Genes Dev.* 2002 Jul 15;16(14):1760-1765.
189. Tissir F, Goffinet AM. Reelin and brain development// *Nat Rev Neurosci.* 2003 Jun; 4(6):496-505
190. Thomas B., Eyssen M., Peeters R., Molenaers G., Van Hecke P., De Cock P., Sunaert S.

Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury // *Brain*. 2005. Vol. 128, Pt 11. P. 2562-2577.

191. Thompson D.K., Inder T.E., Faggian N., Johnston L., Warfield S.K., Anderson P.J., Doyle L.W., Egan G.F. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI // *Neuroimage*. 2011. Vol. 55, N 2. P. 479-490.
192. Tomash J. Size, distribution and number of fibers in the human corpus callosum.- *Anat. Rec.*, 1954, v.119, №1, p.119-135.
193. Tomash J., Macmillan A. The number of fibers in the corpus callosum of the white mouse.- *J. Corp. Neurol.*, 1957, v.107, №1, p.165-168.
194. Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy.// *J Pediatr* 1990; 116: 615-619
195. Torii M, Matsuzaki F, Osumi N, Kaibuchi K, Nakamura S, Casarosa S, et al. Transcription factors Mash-1 and Prox-1 delineate early steps in differentiation of neural stem cells in the developing central nervous system.//*Development*,1999; 126:443-456
196. Tovar-Moll, F., Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Bramati, I., Andreiuolo, P. A., and Lent, R. Neuroplasticity in human callosal dysgenesis: a diffusion tensor imaging study.//2007. *Cereb. Cortex* 17, 531–541.
197. Verhaart W. Hypertrophy of peduncle and pyramid as a result of degeneration of contralateral corticofugal fiber tracts. // *J Comp Neurol* 1950; 92: 1–15.
198. Wilson C.J. Morphology and synaptic connections of crossed corticostriatal neurons in the rat.//1987, *J.Comp.Neurol*; 263:567-580
199. Witelson S.F. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study // *Brain*. 1989. Vol. 112, Pt 3. P. 799-835.
200. Wodarz A. and Huttner WB .Asymmetric cell division during neurogenesis in *Drosophila* and vertebrates.// нейронов коры полушарий конечного мозга человека во втором триместре беременности.// *Физиология человека*, 2010; 36: 4, 1-7
201. Yoshihiro Tsutsui, Masato Nagahama, Akira Mizutani. Neuronal migration disorders in cerebral palsy.// *Neuropathology* 1999; 19, 14-27
202. Zecevic N, Verney C. Development of catecholamine neurons in human embryos and fetuses, with special emphasis of the innervation of the cerebral cortex.// *J. Comp. Neurol*,1995;351:509-535
203. Zhang L, Song NN, Chen JY, Huang Y, Li H, Ding YQ.Satb2 is required for dendritic arborization and soma spacing in mouse cerebral cortex.//*Cerebral Cortex*. 2012 Jul;22(7):1510-1519.
204. Zhong Ying, Jorge Gonzalez-Martinez, Cristiane Tilelli, William Bingaman, Imad Najm. Expression of neural stem cell surface marker CD 133 in balloon cells of human focal cortical dysplasia.// *Epilepsia*, 2005; 46: 1716-1723