

*На правах рукописи*



**Чехонин Иван Владимирович**

**Магнитно-резонансная релаксометрия в оценке глиом головного мозга**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

**Пронин Игорь Николаевич**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук

**Пицхелаури Давид Ильич**

**Официальные оппоненты:**

**Кротенкова Марина Викторовна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», отдел лучевой диагностики, заведующая отделом

**Трофимова Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра рентгенологии и радиационной медицины, профессор кафедры; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, лаборатория нейровизуализации, главный научный сотрудник

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «15» июня 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук



**Павлова Ольга Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

На долю глиальных опухолей приходится до 80% злокачественных опухолей центральной нервной системы, притом наиболее частыми внутримозговыми опухолями являются глиомы высокой степени злокачественности, соответствующие grade III и grade IV (глиобластома) по классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 года, которые составляют до 85% глиальных опухолей во взрослой популяции (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2018; Ostrom *et al.*, 2018; Rasmussen *et al.* 2017). Актуальным в настоящее время остается поиск модальностей, непосредственно связанных с количественной визуализацией изменений магнитно-резонансного (МР) сигнала, вызванных ростом глиальных опухолей. Повышение эффективности визуализации глиом также связано с совершенствованием методов диагностики, направленных на выявление зон большей злокачественности, предсказание морфологических и молекулярно-генетических свойств глиом. Визуальная интерпретация стандартных анатомических МР-изображений ассоциирована с субъективностью оценки, в связи с чем также возникает необходимость поиска количественных аналогов тканевых сигнальных характеристик.

Перспективы в решении актуальных задач нейрорентгенологии имеет МР-релаксометрия, которая представляет собой измерение времени релаксации тканей (а также скорости релаксации, являющейся обратной величиной). К преимуществам метода относят количественный характер описания тканевых характеристик и возможность стандартизации в интерпретации результатов исследования. Появление более быстрых и воспроизводимых методов релаксометрии, таких как метод «МР-отпечатков пальцев» (MR fingerprinting) и метод компиляции МР-изображений (Magnetic Resonance Image Compilation, MAGiC), а также создание программ для получения пространственных карт показателей релаксации и создания («синтеза») изображений на основании данных показателей, позволило приблизить МР-релаксометрию к условиям современной клиники (Blystad *et al.*, 2017; Ma *et al.*, 2013). Существующие в настоящее время методики МР-релаксометрии (в частности, импульсная последовательность MAGiC) позволяют за короткий промежуток времени получить карты времени T1 и T2, а также протонной плотности. МР-релаксометрия с помощью MAGiC может быть в значительной мере полезна при оценке глиом головного мозга, в частности, интерес представляет поиск патоморфологических и визуализационных коррелятов. Применение современных нейронавигационных систем позволяет соотнести изменения данных показателей с морфологическими особенностями ткани с минимальной погрешностью (Шурхай В.А. и соавт., 2017). Данная технология появилась в нашей стране недавно и не получила большого распространения.

### Степень разработанности темы исследования

Несмотря на длительный период изучения МР-релаксометрии в диагностике глиальных опухолей головного мозга, она еще не является рутинно используемой в клинической практике, что послужило основанием для выполнения диссертационной работы.

Невысокая клиническая распространенность релаксометрического метода диагностики связана с неоднозначными результатами ранних исследований, например, в дифференцировании опухолей разной степени злокачественности (Newman *et al.*, 1993). В целом, увеличение времени релаксации ткани является универсальной реакцией на патологические изменения фактически любого генеза, что снижает специфичность выявленных изменений (Brady *et al.*, 1983; Rinck *et al.*, 1985). Следует, однако, отметить, что в настоящее время увеличился арсенал нейрорепатоморфологического исследования, и суждение о морфологии опухоли является результатом не только визуальной оценки, но также и молекулярно-генетического тестирования (Louis *et al.*, 2016, 2021). Одним из наиболее важных маркеров является мутация в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), ассоциированная с лучшими прогностическими показателями (Демяшкин и соавт., 2017, 2018; Cheng *et al.*, 2013). Работы, связанные с оценкой IDH1-статуса методом МР-релаксометрии (Kern *et al.*, 2020; Kinoshita *et al.*, 2021) отражают интерес к радиогеномике как к переднему краю мировой науки. Мы также сочли необходимым выполнить сравнение между глиомами разных степеней злокачественности по регионам опухолей (контрастируемая зона; зона, не накапливающая контрастный препарат; кистозно-некротическая часть). Сходные работы выполнялись на меньших выборках (n=23-31), в исследования включались пациенты не только с глиомами, но также с менингеальными, метастатическими и иными опухолями (Badve *et al.*, 2015, 2017; Oh *et al.*, 2005). В более ранних исследованиях (1980-х годов) не было однозначных указаний на разделение различных областей интереса (Araki *et al.*, 1984). Таким образом, выполнение исследования исключительно глиальных опухолей на более объемной выборке представляется оправданным.

Предпосылкой к сопоставлению данных МР-релаксометрии и нейрорепатоморфологии стала работа Chang *et al.* (2017), в которой была выявлена обратная корреляция между плотноклеточностью опухоли и интенсивностью МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, а также измеряемым коэффициентом диффузии, и прямая корреляция плотноклеточности с интенсивностью МР-сигнала на T1-взвешенных постконтрастных изображениях. Работа Kinoshita *et al.* по поиску МР-релаксометрических коррелятов более плотноклеточных участков была опубликована в 2021 году. Поиск релаксометрических предикторов пролиферативной и антиапоптотической активности у пациентов с глиальными опухолями ранее не проводился.

Таким образом, диссертационная работа является одним из первых исследований в разработке данной темы.

### **Цель работы**

Изучить регионы глиом головного мозга и вещества головного мозга с использованием МР-релаксометрии, сопоставить возможности МР-релаксометрии с данными морфологического исследования и традиционными методиками МР-визуализации глиальных опухолей.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать релаксометрические характеристики вещества мозга (время T1, время T2, протонная плотность) в группе здоровых добровольцев.
2. Провести анализ релаксометрических характеристик визуально интактного по данным стандартных МР-изображений вещества мозга у пациентов с глиомами.
3. Провести сопоставление данных релаксометрических характеристик регионов глиальных опухолей со степенью злокачественности.
4. Оценить взаимосвязь между релаксометрическими характеристиками и молекулярно-генетическим статусом.
5. Оценить релаксометрические различия между зоной активного роста глиом высокой степени злокачественности, перифокальной зоной отёка-инфильтрации и визуально интактным белым веществом.
6. Провести сопоставление данных релаксометрических характеристик регионов глиом с морфологическими данными на основе поэтажной биопсии.
7. Провести сопоставление данных релаксометрических характеристик глиом с данными диффузионно-взвешенных и бесконтрастных перфузионных МР-исследований.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике на репрезентативной выборке пациентов с глиомами головного мозга и добровольцев без интракраниальных объемных образований применена технология МР-релаксометрии с помощью импульсной последовательности MAGiC. Впервые проведена оценка релаксометрических показателей с данными морфологического, в том числе молекулярно-генетического, исследования. Также впервые использована корегистрация данных МР-релаксометрии и данных морфологического исследования с использованием интраоперационной нейронавигационной системы. Кроме того, впервые проведено сопоставление релаксометрических, диффузионных и перфузионных характеристик глиом, в особенности в участках отёка-инфильтрации.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость работы**

1. Выделены направления и перспективы применения МР-релаксометрии в визуализации глиом головного мозга.
2. Результаты работы обеспечивают неинвазивную диагностику степеней злокачественности глиальных опухолей и предсказание молекулярно-генетического статуса.
3. Предоперационная визуализация зон большей пролиферативной активности в глиальных опухолях высокой степени злокачественности позволяет с высокой точностью планировать нейрохирургическое вмешательство, в том числе биопсию.

### **Методология и методы исследования**

В рамках подготовки к проведению собственного исследования был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, выделены основные направления применения МР-релаксометрии в диагностике глиом головного мозга. В исследование включено 72 пациента с глиомами и 40 здоровых добровольцев. Пациентам выполнялось МР-релаксометрическое исследование, диффузионно-взвешенная МРТ и МР-перфузия по методу маркирования артериальных спинов. Изучены показатели вещества головного мозга у всех здоровых добровольцев и у пациентов с глиомами возрастом не старше 60 лет. У пациентов с латерализованными глиомами проведено сравнение интактного белого вещества мозга на границе с опухолью и в контралатеральном полушарии. Проведено сравнение релаксометрических показателей между глиомами разных степеней злокачественности и разного молекулярно-генетического статуса, а также между различными регионами глиом. У 53 пациентов при помощи нейронавигационных систем проводилась колокализация данных релаксометрии и морфологии. Проведено сопоставление данных МР-релаксометрии с данными перфузии и диффузии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. МР-релаксометрия позволяет проводить дифференциальную диагностику между глиомами grade III и grade IV, а также grade II и grade IV на основании показателей неконтрастируемой зоны.
2. МР-релаксометрия позволяет проводить дифференциальную диагностику между IDH1-мутантными глиальными опухолями и опухолями IDH1-дикого типа.
3. МР-релаксометрия может быть использована как методика для поиска фокусов большей пролиферативной активности в глиальных опухолях высокой степени злокачественности.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: в определении целей и задач исследования; в анализе опубликованных ранее работ по теме диссертационного исследования и написании обзора литературы; в постобработке данных МРТ, выборе областей интереса; в участии в предоперационном планировании и интраоперационном сохранении точек в нейронавигационной системе; в анализе и научном обосновании полученных результатов, формулировке выводов; в самостоятельном написании текста диссертации и автореферата, а также в подготовке публикаций по теме диссертационной работы (обзоре опубликованных работ, представлении собственных наблюдений, сопоставлении данных литературы и собственных данных, оформлении статей).

### **Степень достоверности результатов исследования**

Наличие репрезентативной выборки пациентов, спланированной в соответствии с целью и задачами исследования, детальный и всесторонний анализ рентгенологических и морфологических данных, адекватные методы статистической обработки материала, наличие сравнения результатов с данными литературы свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Полученные выводы и рекомендации сделаны на основе результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам.

### **Апробация результатов исследования**

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании проблемной комиссии по рентгенологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол №3 от 2 марта 2022 года).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: XII международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2021» (Санкт-Петербург, 07-10 апреля 2021), European Congress of Radiology 2021 (Вена, 3-7 марта 2021).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты работы внедрены в практическую работу отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в виде: практического применения методики магнитно-резонансной релаксометрии в рамках протокола диагностики глиальных опухолей, комплексной оценки степени злокачественности и молекулярно-генетических подтипов глиом, оценки зон с наиболее активным ростом опухолевой ткани; предложения по дополнению подходов к предоперационной диагностике глиом в виде использования магнитно-резонансной релаксометрии на этапе

планирования удаления опухоли или биопсии как вспомогательной методики для выявления фокусов с наибольшей опухолевой активностью.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из них – 1 статья в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень ВАК Минобрнауки РФ / перечень Сеченовского Университета, 2 статьи – в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, PubMed), 2 – в виде тезисов докладов в сборниках международных конференций.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, формуле специальности – область медицинской науки о диагностике и лечении заболеваний органов и систем с помощью физических воздействий (электромагнитных и корпускулярных излучений и ультразвука). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1 и 3 паспорта специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Диссертация изложена на 143 страницах, включает в себя 34 рисунка, 18 таблиц. Список литературы содержит 157 источников, из них 15 отечественных, 142 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы**

**Пациенты.** В исследование были включены 72 пациента старше 18 лет (27 лет – 74 года, медиана 46 лет) с впервые выявленными супратенториальными глиальными опухолями, среди которых было 38 мужчин, 34 женщины. Морфологическая характеристика опухолей: Grade II – 18, Grade III – 23, Grade IV – 31. Всеми пациентами было дано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Контрольная группа (здоровые добровольцы).** В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 24 до 59 лет (медиана – 40 лет). Критерием исключения являлся выход возраста пациента за границы интервала 20–60 лет, а также наличие интракраниальных объемных образований.



**Протокол МР-исследования.** Исследование было выполнено на МР-томографах GE Optima MR450w с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (General Electric) и GE Signa HDxt с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл (General Electric). МР-исследование включало в себя получение стандартных структурных изображений, бесконтрастную перфузионную МРТ по методу псевдонепрерывного маркирования артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL) (n=72), диффузионно-взвешенные МР-изображения (DWI) (n=71), МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC (n=72).

**Постобработка данных МРТ.** Построение релаксометрических карт времени T1, времени T2, протонной плотности выполнялось при помощи программного обеспечения MAGiC. У пациентов с глиальными опухолями головного мозга МР-изображения (релаксометрические карты, карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), карты кровотока (cerebral blood flow, CBF) были корегистрированы по отношению к серии FSPGR BRAVO с использованием программы ANTs (Advanced Normalization Tools) с последующим визуальным контролем. При наличии погрешностей корегистрации области опухоли и прилежащих анатомических структур головного мозга, которые могли бы затруднить проведение измерений, выполнялась аффинная корегистрация вышеописанных изображений с использованием программы 3D Slicer, в которой вручную расставлялись необходимые реперные точки (модули Fiducial Registration, Resample Image (BRAINS)).

**Выбор областей интереса в контрольной группе и в интактном белом веществе контралатерального полушария у пациентов с глиомами.** На синтетических МР-изображениях и релаксометрических картах осуществлялся выбор областей интереса в следующих анатомических структурах (при возможности выбора симметричных областей интереса выбор осуществлялся билатерально): 1) колена мозолистого тела; 2) валик мозолистого тела; 3) белое вещество передних отделов лобной доли (на уровне передних рогов боковых желудочков); 4) кора передних отделов лобной доли (на том же уровне, нижняя лобная извилина); 5) кора прецентральной извилины; 6) белое вещество теменной доли (постцентральная извилина); 7) кора теменной доли (постцентральная извилина); 8) белое вещество височной доли; 9) кора височной доли; 10) гиппокамп; 11) кора островковой доли; 12) белое вещество затылочной доли; 13) кора затылочной доли; 14) хвостатое ядро; 15) скорлупа; 16) внутренняя капсула; 17) таламус (подушка); 18) черная субстанция; 19) белое вещество полушарий мозжечка; 20) кора полушария мозжечка; 21) средняя ножка мозжечка.

**Сегментация регионов глиом головного мозга.** Сегментация регионов глиом головного мозга осуществлялась в полуавтоматическом режиме с использованием системы Cancer Imaging Phenomics Toolkit (CaPTk), обученной на основе набора данных BRATS (Brain Tumor Image

Segmentation Benchmark). В качестве изображений для сегментации использовали стандартные T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, изображения T2-FLAIR, постконтрастные T1-взвешенные изображения или изображения FSPGR BRAVO. Производили визуальный контроль результатов совмещения и, при необходимости, ручную правку при помощи программы ITK-SNAP. На изображениях FSPGR BRAVO выделяли следующие регионы: контрастируемая зона опухоли (в случае глиом высокой степени злокачественности трактовалась как зона активного роста опухоли) (1); кистозный или некротический компонент (2); зона опухоли, не накапливающая контрастный препарат (в случае глиом высокой степени злокачественности трактовалась как зона отёка-инфильтрации) (3). При отсутствии накопления контрастного препарата опухоль сегментировали единым блоком (рисунок 1).

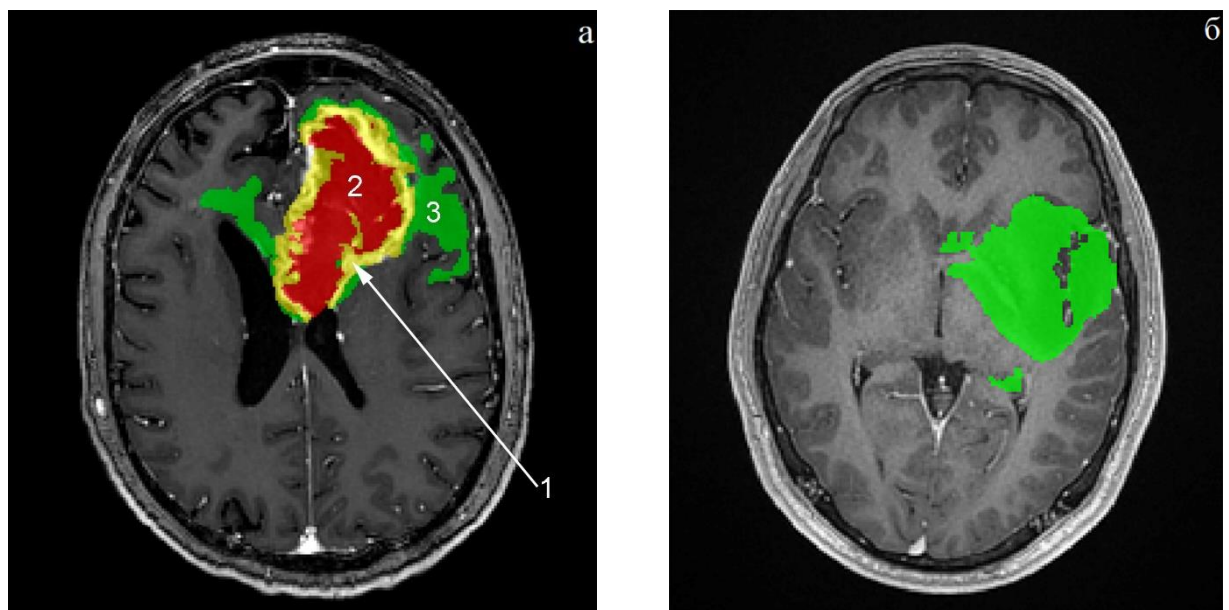


Рисунок 1 – Пример сегментации областей интереса в опухоли (режим FSPGR BRAVO после контрастного усиления). А – Глиобластома. Б – Диффузная глиома grade II. Желтым цветом выделена контрастируемая часть опухоли. Красным цветом выделена зона некроза. Зеленым цветом выделена неконтрастируемая часть опухоли (в пределах T2-FLAIR-гиперинтенсивной зоны). Цифровое обозначение зон интереса приведено в тексте

Расчеты проводились по вышеописанному полуавтоматическому методу на всех корегистрированных изображениях (релаксометрических картах, ИКД-картах, CBF-картах).

Для латерализованных опухолей также производили автоматическую сегментацию белого вещества в пределах 10 мм от видимой границы опухоли или перифокальной зоны и симметричной зоны в белом веществе контралатерального полушария большого.

**Предоперационное планирование у пациентов с глиальными опухолями. Интраоперационный выбор точек для биопсии.** Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме максимально возможного удаления опухоли, открытой

или стереотаксической биопсии. При выполнении открытого оперативного вмешательства у 53 пациентов выполняли пошаговую биопсию с применением нейронавигации. Интраоперационно применялись нейронавигационные системы Fiagon и Medtronic, в которые предварительно загружали постконтрастные изображения FSPGR BRAVO. В рамках предоперационного планирования осуществлялся выбор следующих областей интереса на структурных МРТ, CBF-картах, картах ИКД, релаксометрических картах и постконтрастных изображениях FSPGR BRAVO:

1. Зона максимальной перфузии (CBF) и интенсивного контрастирования, или область активного роста опухоли, выделена у 34 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, всего было получено 49 тканевых образцов, которые были колокализованы с данными нейровизуализации.

2. Неконтрастируемая T2-FLAIR-гиперинтенсивная часть опухоли – зона диффузного роста опухоли, или (в случае глиом высокой степени злокачественности) зона отека-инфильтрации, выделена у 53 пациентов, всего было получено 138 тканевых образцов.

3. Неизмененное по данным T2-FLAIR белое вещество головного мозга по ходу хирургического доступа, область выделена у 40 пациентов, всего было получено 56 тканевых образцов.

Пример локализации областей интереса приведен на рисунке 2.

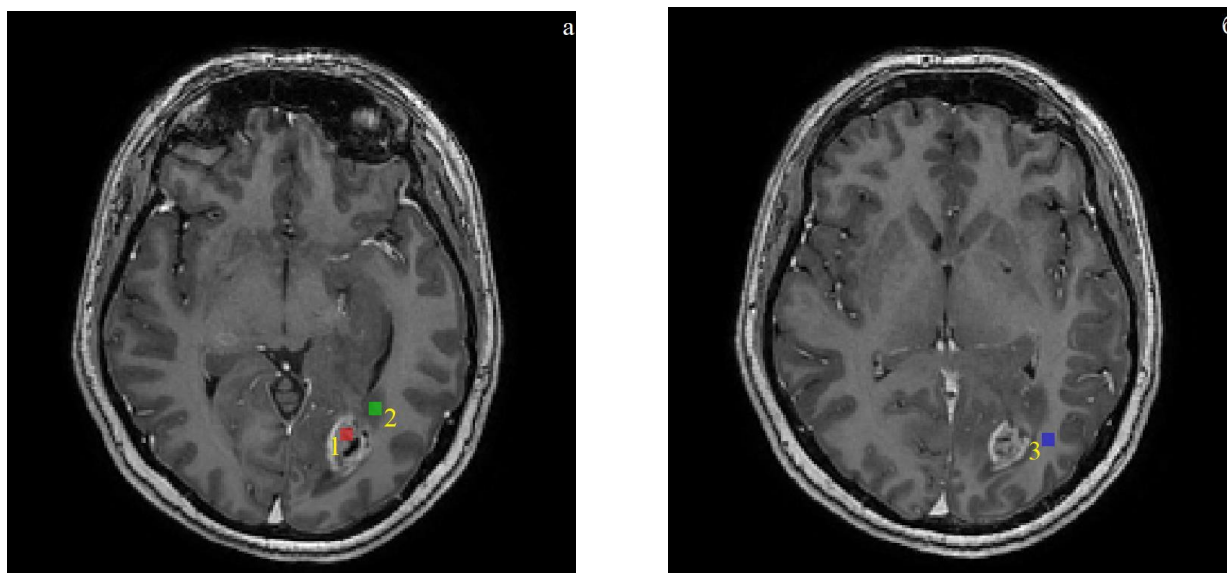


Рисунок 2 – Постконтрастные FSPGR BRAVO изображения. Глиобластома. Локализация точек биопсии по данным нейронавигации (сегментирование областей интереса в программе ИТК-SNAP). 1 – область активного роста опухоли; 2 – область перифокального отека-инфильтрации; 3 – визуально интактное белое вещество головного мозга по ходу хирургического доступа

**Морфологическое исследование.** После удаления опухолей морфологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей центральной нервной системы 2016 года. Исследование включало определение степени злокачественности опухолей (grade), определение с помощью моноклональных антител в образцах тканей пролиферативного индекса Ki-67, уровня экспозиции антиапоптотического маркера Bcl-2. У 61 пациента проведено исследование IDH1-статуса, притом 29 пациентов имели мутацию IDH1 (10 grade II, 17 grade III, 2 grade IV), 32 пациента относились к «дикому типу» по IDH1 (4 grade II, 4 grade III, 24 grade IV).

**Статистический анализ результатов.** Для анализа использовались средние по исследуемой области интереса значения релаксометрических показателей (времени релаксации T1, времени релаксации T2, протонной плотности), ИКД, СВФ. Различия между областями интереса оценивали при помощи критерия Крускала-Уоллиса, при наличии которых проводили запланированные множественные сравнения. Сравнение между парами областей интереса осуществлялись с помощью критерия Манна-Уитни. При необходимости для определения чувствительности и специфичности методов нейровизуализации в дифференцировании между областями интереса проводился ROC-анализ. Наличие корреляций между количественными данными нейровизуализации и морфологическими параметрами изучалось по методу Спирмена (при множественном тестировании применялась поправка Бонферрони). Статистические расчеты производились в программах Statistica, IBM SPSS.

### **Результаты и их обсуждение**

**Характеристика релаксометрических показателей вещества головного мозга у здоровых добровольцев.** Среди измеренных значений T1, T2 и протонной плотности было показано присутствие регионарных различий в белом и сером веществе.

Время T1 и время T2 в колоне мозолистого тела имели значимо более низкие значения, чем в области валика мозолистого тела ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно), что связано с гетерогенностью плотности нервных волокон (более плотное расположение нервных проводников приводит к уменьшению внеклеточного содержания воды и, как следствие, времени релаксации – Hofer *et al.*, 2015). Целесообразно также обратить внимание на более низкие значения T1 в колоне мозолистого тела при сравнении с другими областями интереса в белом веществе мозга, что также может быть связано с большей плотностью нервных волокон в нем. Области интереса в белом веществе полушарий большого мозга (лобная, височная, затылочная области) не имели, в целом, значимых различий T1 и T2, за исключением постцентральной извилины, где отмечались более высокие значения данных показателей, но не протонной плотности. В областях интереса в инфратенториальном белом веществе (полушарие мозжечка,

средняя ножка мозжечка) регистрировались более высокие значения T1, чем в супратенториальных структурах (за исключением белого вещества постцентральной извилины). Наряду с этим значения T2 в белом веществе полушарий мозжечка были ниже таковых для средних ножек мозжечка. Внутренняя капсула характеризовалась более низкими значениями T2 при сравнении с иными участками белого вещества, за исключением колена мозолистого тела, что может быть связано с плотным паттерном расположения нервных волокон (значения T1 во внутренней капсуле были выше, чем в колене мозолистого тела). Релаксометрические различия внутренней капсулы и мозолистого тела, помимо степени миелинизации, могут быть связаны с различиями фракций миелин-связанной и внеклеточной воды, а также ориентацией нервных волокон (Чехонин И.В. и соавт., 2020; Papadaki *et al.*, 2019; Schyboll *et al.*, 2019).

Регионарные различия выявлены и для релаксометрических параметров серого вещества головного мозга. Значения времени T1 в прецентральной и постцентральной извилинах были наименьшими среди корковых областей. В данных областях и в сером веществе затылочных долей были наименьшие значения T2. Различия в релаксометрических показателях коры полушарий большого мозга могут быть ассоциированы с разной выраженностью кортикальной миелинизации (Чехонин И.В. и соавт., 2020; Carey *et al.*, 2018).

Была показана прямая корреляция с возрастом пациентов времени T1 белого вещества лобных долей ( $R=0,39$ ;  $p<0,05$ ), времени T2 белого вещества лобных долей ( $R=0,46$ ;  $p<0,01$ ). Данные изменения закономерности могут быть объяснены сокращением миелиновой фракции воды и повышением внутри- и внеклеточной ее фракции (Papadaki *et al.*, 2019). Также выявлена обратная корреляция времени T1 гиппокампов ( $R= -0,53$ ;  $p<0,001$ ), что может быть связано с возрастной аккумуляцией железа, ускоряющего релаксацию тканевых протонов (Чехонин И.В. и соавт., 2020; House *et al.*, 2006).

Наличие межполушарной асимметрии релаксометрических показателей со снижением времени T2 в кортикально-субкортикальных областях слева может быть связано с относительно большей степенью миелинизации в функционально доминантном полушарии (Чехонин И.В. и соавт., 2020; Carey *et al.*, 2018).

**Характеристика релаксометрических показателей вещества головного мозга у пациентов с глиомами.** Был выявлен ряд значимых различий релаксометрических показателей при сравнении визуально интактного вещества мозга контралатерально по отношению к опухоли и усредненных значений для левой и правой стороны у здоровых добровольцев.

Значения T1 в группе пациентов с глиомами были выше в области коры нижней лобной извилины ( $p<0,001$ ,  $Z$  adjusted, статистика Манна-Уитни), белого вещества постцентральной

извилины ( $p < 0,05$ ), коры постцентральной извилины ( $p < 0,05$ ), коры височной доли ( $p < 0,001$ ), средних ножек мозжечка ( $p < 0,001$ ), коры мозжечка ( $p < 0,001$ ).

Значения T2 в группе пациентов с глиомами были выше в области белого вещества передних и нижних отделов лобной доли ( $p < 0,05$ ), коры нижней лобной извилины ( $p < 0,001$ ), коры постцентральной извилины ( $p < 0,01$ ), коры височной доли ( $p < 0,01$ ), коры островковой доли ( $p < 0,01$ ), белого вещества ( $p < 0,05$ ) и коры затылочной доли ( $p < 0,01$ ), черной субстанции ( $p < 0,01$ ), средних ножек мозжечка ( $p < 0,05$ ). В области белого вещества постцентральной извилины значения T2 были более высокими в контрольной группе ( $p = 0,01$ ).

Значения протонной плотности в группе пациентов с глиомами были выше в области коры нижней лобной извилины ( $p < 0,001$ ), белого вещества постцентральной извилины ( $p < 0,01$ ), коры височной доли ( $p < 0,001$ ), коры мозжечка ( $p < 0,001$ ). В области коры прецентральной извилины в контрольной группе были выявлены более высокие значения протонной плотности по сравнению с группой пациентов с глиомами ( $p < 0,01$ ).

При сравнении усредненных значений релаксометрических показателей визуально неизмененного белого вещества в пределах 10 мм от видимой границы опухоли или перифокальной зоны и симметричной зоны в белом веществе контралатерального полушария большого мозга статистически значимых различий выявлено не было.

При объяснении больших значений релаксометрических показателей в веществе мозга у пациентов с глиомами высказываются предположения относительно возможного наличия гипертрофии серого вещества на контралатеральной относительно опухоли стороне (Almairac *et al.*, 2018; Nu *et al.*, 2020), наличие скрытого отека или клеточной инфильтрации, невозможно достоверно исключить наличие реакции вещества мозга на оказываемый образованием масс-эффект (Horváth *et al.*, 2016; Kallenberg *et al.*, 2014). Наряду с этим, отсутствие отличий между ипсилатеральным опухолью и симметричным контралатеральным белым веществом может свидетельствовать о наличии сходной реакции мозгового вещества обоих полушарий, в том числе и на удалении от опухоли.

**Дифференцирование степеней злокачественности глиом.** Глиомы разных степеней злокачественности не отличались по значениям изученных показателей в контрастируемой и кистозно-некротической зонах. В области, не накапливавшей контрастный препарат, было показано значимое различие релаксометрических показателей между глиальными опухолями различных grade ( $p < 0,001$ ) – рисунок 3.

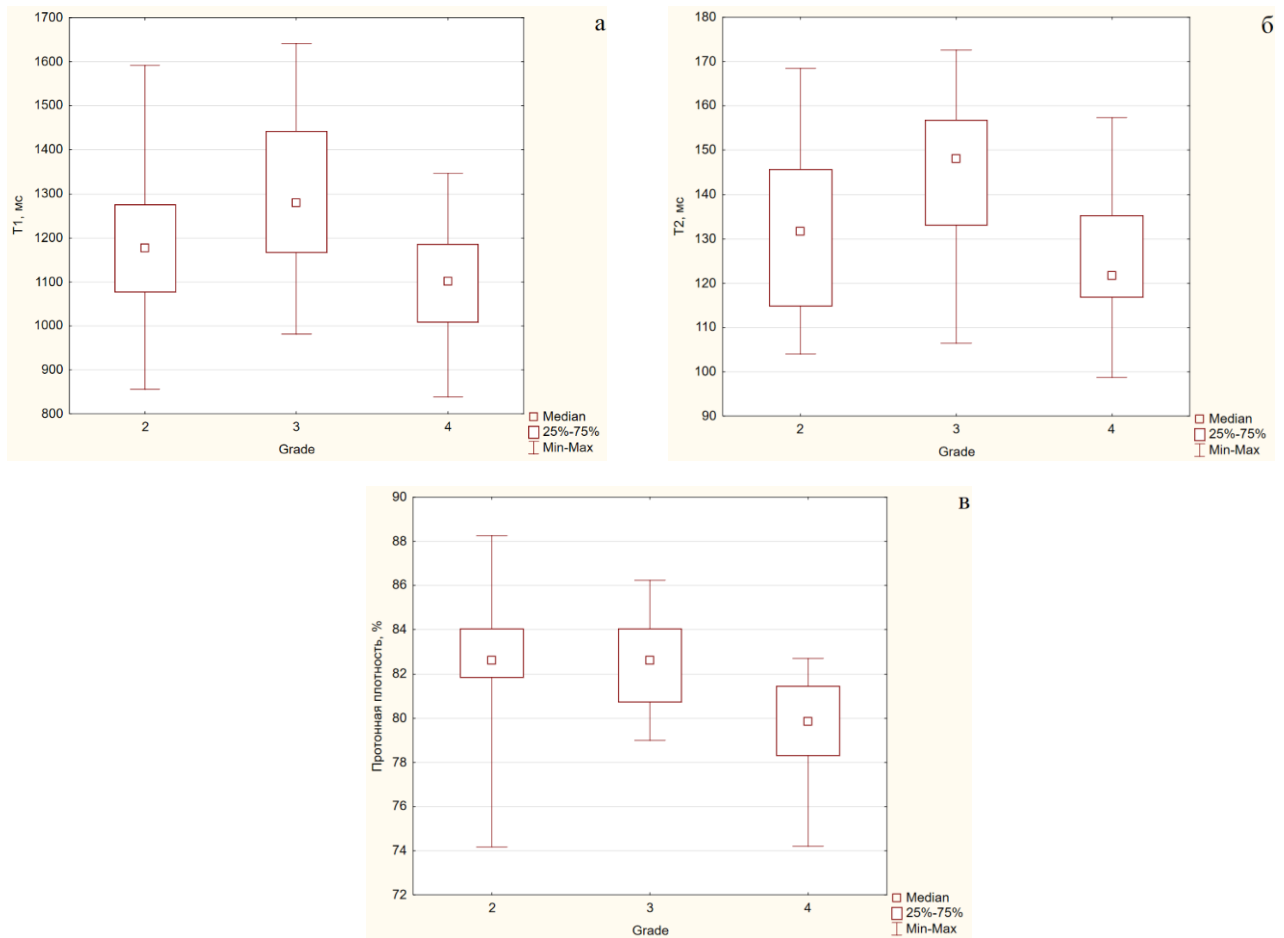


Рисунок 3 – Диаграммы. Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в) в областях глиом grade II, grade III, grade IV, не накапливающих контрастный препарат

При проведении множественных сравнений показатели T1 и T2 различались только между grade III и grade IV ( $p < 0,001$ ). Показатели протонной плотности различались не только между grade III и grade IV ( $p < 0,001$ ) но также и между grade II и grade IV ( $p < 0,001$ ). Значения показателей ROC-анализа для дифференцирования grade III и grade IV (более высокие значения свидетельствовали в пользу grade III): T1 – пороговое значение 1189,59 мс; чувствительность 0,739; специфичность 0,839; AUC 0,844; T2 – пороговое значение 133,02 мс; чувствительность 0,783; специфичность 0,742; AUC 0,808; протонная плотность – пороговое значение 80,88%; чувствительность 0,696; специфичность 0,677; AUC 0,825. Значение протонной плотности 81,82% в неконтрастируемой зоне позволяло с чувствительностью 0,778 и специфичностью 0,871 (AUC 0,826) дифференцировать глиомы grade II и grade IV – более высокие значения свидетельствовали в пользу grade II (Чехонин И.В. и соавт., 2022).

Следует обратить внимание на наименьшие значения релаксометрических показателей в неконтрастируемой зоне глиом grade IV, что может свидетельствовать о наличии большей выраженности клеточной инфильтрации и, следовательно, меньшем объеме тканевой воды.

**Дифференцирование IDH1-статуса глиом.** Глиомы разного IDH1-статуса не отличались по значениям изученных показателей в контрастируемой и кистозно-некротической зонах. Для неконтрастируемой части IDH1-мутантных опухолей выявлены большие значения всех релаксометрических показателей по сравнению с опухолями дикого типа ( $p < 0,001$ ) – рисунок 4 (Чехонин И.В. и соавт., 2022).

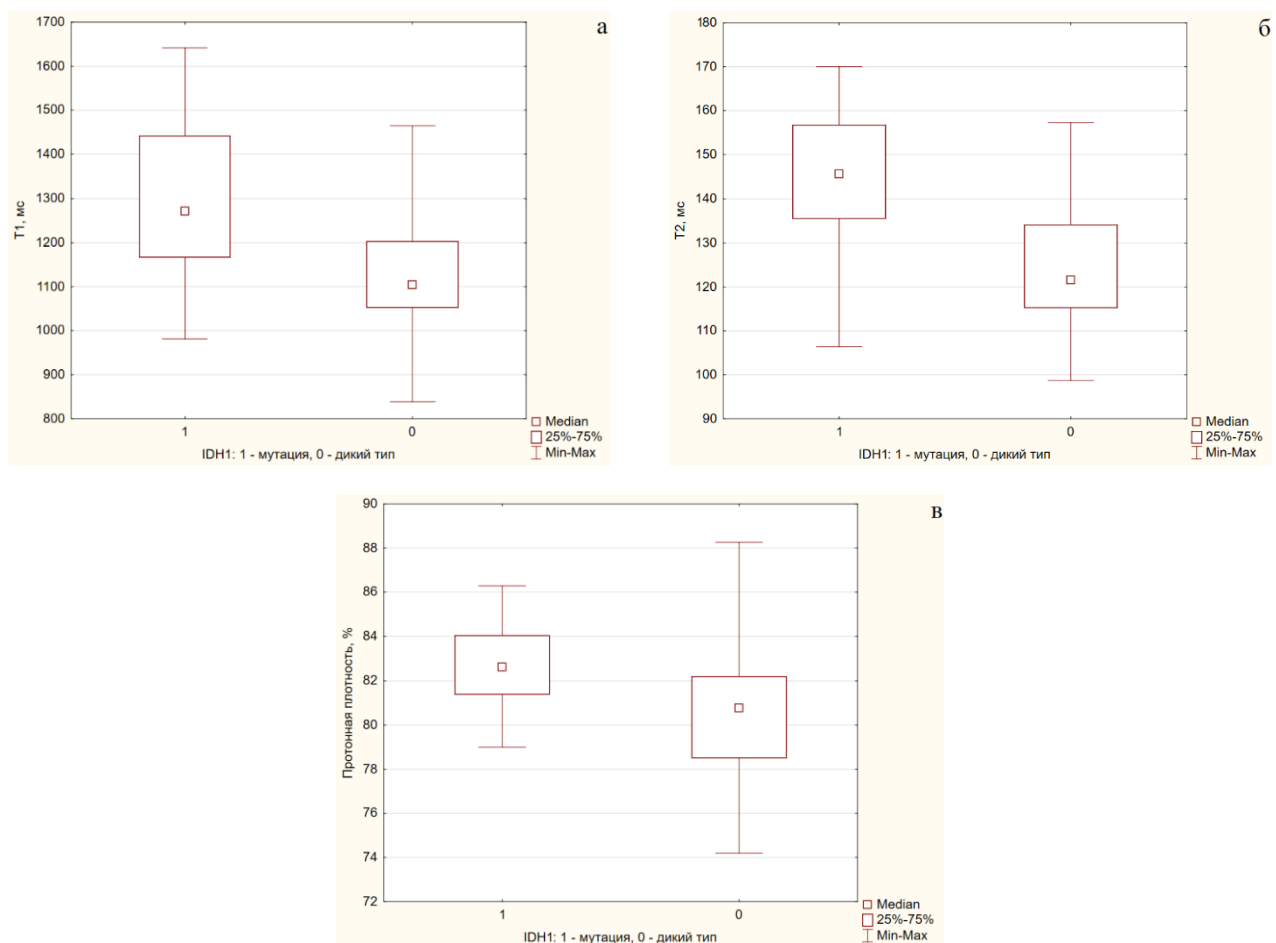


Рисунок 4 – Диаграммы. Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в) в областях IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа, не накапливающих контрастный препарат

Был проведен ROC-анализ для выявления пороговых значений, позволяющих дифференцировать IDH1-мутантные глиомы и глиомы дикого типа. Значения показателей ROC-анализа: T1 – пороговое значение 1185,83 мс; чувствительность 0,724; специфичность 0,687; AUC 0,79; T2 – пороговое значение 135,31 мс; чувствительность 0,759; специфичность 0,781; AUC 0,827; протонная плотность – пороговое значение 81,82%; чувствительность 0,724; специфичность 0,719; AUC 0,774 (Чехонин И.В. и соавт., 2022).

Следует отметить, что более высокие значения T1 и T2 в IDH1-мутантных опухолях могут быть физической основой для так называемого «T2-FLAIR несоответствия», при котором T2-



гиперинтенсивности соответствует невысокий МР-сигнал на T2-FLAIR-изображениях. Вместе с тем, данный визуализационный признак имеет невысокую чувствительность (Broen *et al.*, 2018; Park *et al.*, 2021). Использование количественных значений показателей релаксации может повысить диагностическую точность предсказания наличия или отсутствия данной мутации в глиальных опухолях. Возможен вклад IDH1-статуса в вышеописанные различия между степенями злокачественности глиом.

**Различия регионов глиом высокой степени злокачественности и отличия зоны отёка-инфильтрации от интактного вещества головного мозга.** В сравнение включены средние значения по следующим зонам интереса глиом высокой степени злокачественности: зона активного роста опухоли; зона, не накапливающая контрастный препарат, а также визуально интактное белое вещество головного мозга по периферии опухоли – рисунок 5.

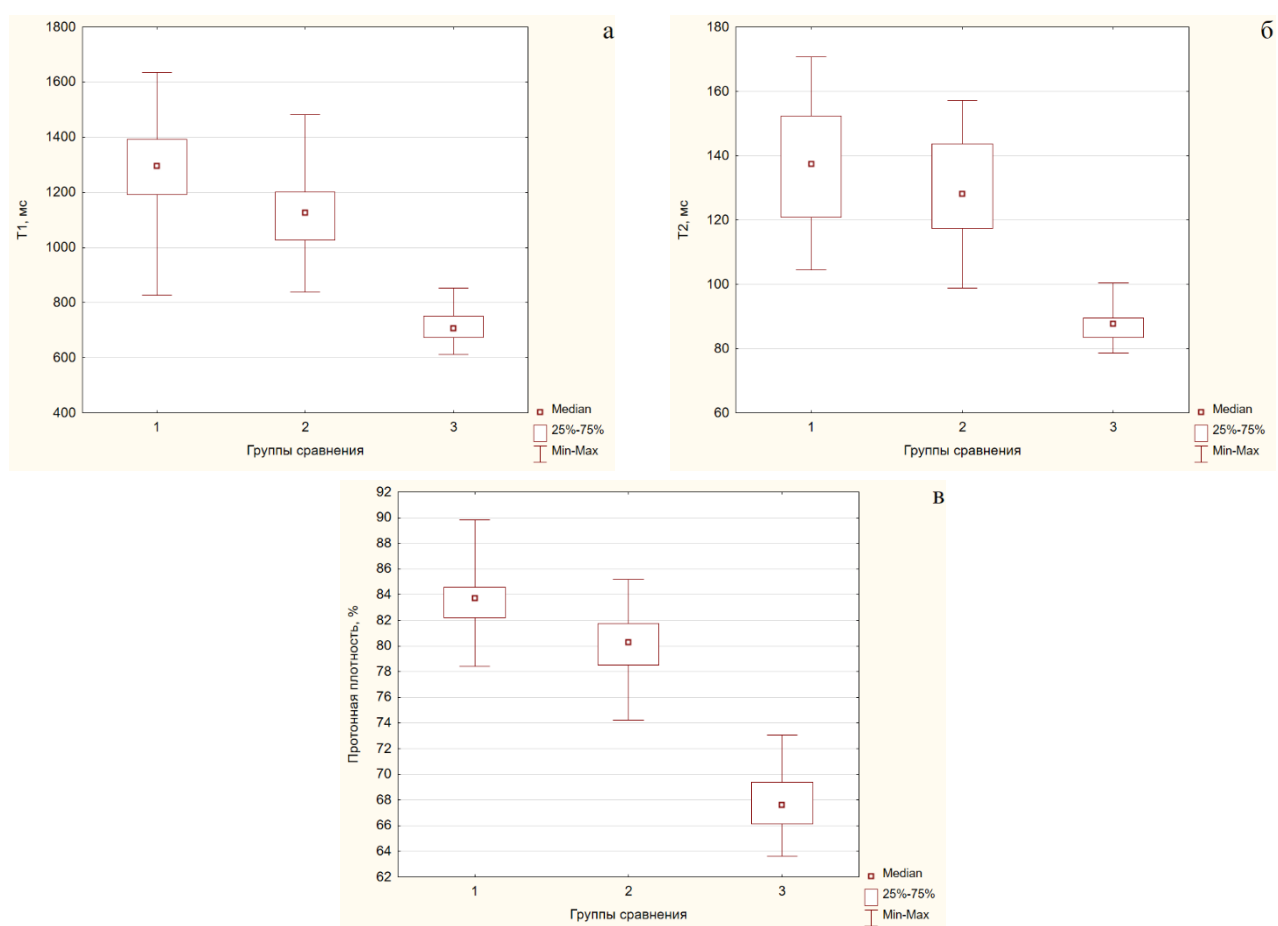


Рисунок 5 – Значения T1 (а), T2 (б), протонной плотности (в) в зоне активного роста опухоли глиом высокой степени злокачественности (1), перифокальной зоне отёка-инфильтрации (2), визуально интактном белом веществе по периферии опухоли (3)

При проведении множественных сравнений значения времени T1 и протонной плотности различались между всеми тремя зонами, включенными в анализ ( $p < 0,01$  при сравнении между зоной активного роста опухоли и зоной отёка-инфильтрации;  $p < 0,001$  при сравнении между

каждой из выделенных зон опухоли и визуально интактным белым веществом). Значения T2 различались между каждой из выделенных зон опухоли и визуально интактным белым веществом ( $p < 0,001$ ), однако различий между зоной активного роста опухоли зоной отека-инфильтрации не выявлено. При проведении ROC-анализа выявлены пороговые значения релаксометрических показателей для дифференцирования между зоной активного роста опухоли и зоной отека-инфильтрации (значения больше пороговых свидетельствуют в пользу зоны активного роста опухоли): T1 1217,86 мс (чувствительность 0,738; специфичность 0,81; AUC 0,789), протонная плотность 82,02% (чувствительность 0,81; специфичность 0,833; AUC 0,844). Выявлены пороговые значения релаксометрических показателей для дифференцирования между перифокальной зоной отека-инфильтрации и перитуморальным белым веществом (значения больше пороговых свидетельствуют в пользу зоны отека-инфильтрации): T1 – пороговое значение 832,1 мс; чувствительность 1; специфичность 0,967; AUC 0,999; T2 – пороговое значение 97,5 мс; чувствительность 1; специфичность 0,967; AUC 0,999; протонная плотность – пороговое значение 73,64%; чувствительность 1; специфичность 1; AUC 1 (Чехонин И.В. и соавт., 2021).

Таким образом, имеющиеся различия между зоной активного роста опухоли и зоной отека-инфильтрации позволяют дифференцировать их по значениям T1 и протонной плотности до введения контрастного препарата. Кроме того, полученные пороговые значения показателей релаксации для дифференцирования между перифокальной зоной отека-инфильтрации и перитуморальным белым веществом могут быть использованы в качестве референсных при затрудненной визуальной оценке контура опухоли.

**Взаимосвязь релаксометрических показателей с данными пролиферативной активности в опухолях.** Из 53 пациентов, у которых была применена интраоперационная нейронавигация, в ходе морфологического исследования в 26 случаях была выявлена глиобластома (grade IV), в 17 случаях – глиомы grade III, в 10 случаях – глиомы grade II.

Корреляционный анализ проводился между релаксометрическими показателями (время T1, T2, протонная плотность), ИКД, СВФ с одной стороны и пролиферативного индекса Ki-67, уровня экспозиции Vcl-2 с другой стороны. Анализ проводился отдельно для каждой из областей интереса: области активного роста опухоли, диффузной неконтрастируемой зоны, области визуально неизмененного белого вещества по ходу хирургического доступа. В области активного роста опухоли выявлены следующие значения коэффициента корреляции Спирмена с индексом Ki-67: для T1  $R = -0,36$  ( $p = 0,012$ ), для T2  $R = -0,37$  ( $p = 0,0098$ ) – 49 точек, для ИКД  $R = -0,33$  ( $p = 0,02$ , 48 точек), для СВФ  $R = 0,35$  ( $p = 0,014$ , 49 точек). В подгруппе глиобластом следует отметить коэффициент корреляции для T1,  $R = -0,39$  ( $p = 0,019$ , 36 точек). С учетом того, что было

проведено множественное тестирование, необходимо указать на уровень значимости  $p=0,01$  для 5 тестов при применении поправки Бонферрони. С учетом поправки значимыми являются только показатели корреляции для T2 и Ki-67. Тем не менее, все полученные значения статистических показателей заслуживают внимания, поскольку отражают имеющиеся патофизиологические закономерности (Чехонин И.В. и соавт., 2021). Тенденция соотносится с данными *Chang et al.*, которые предполагают, что в более плотноклеточных участках менее выражен вазогенный отёк, что приводит к снижению значений T2.

Поскольку значение индекса пролиферативной активности Ki-67 в 10% является критическим в определении прогноза при глиальных опухолях, точки в зоне активного роста глиом были поделены на две группы: со значениями индекса Ki-67 ниже 10% ( $n=18$ ) и значениями индекса Ki-67 10% и более ( $n=31$ ). Между двумя группами точек были получены значимые различия времени T1 ( $p<0,05$ ), времени T2 ( $p<0,01$ ) и протонной плотности ( $p<0,01$ ), а также CBF ( $p<0,05$ ) – рисунок 6.

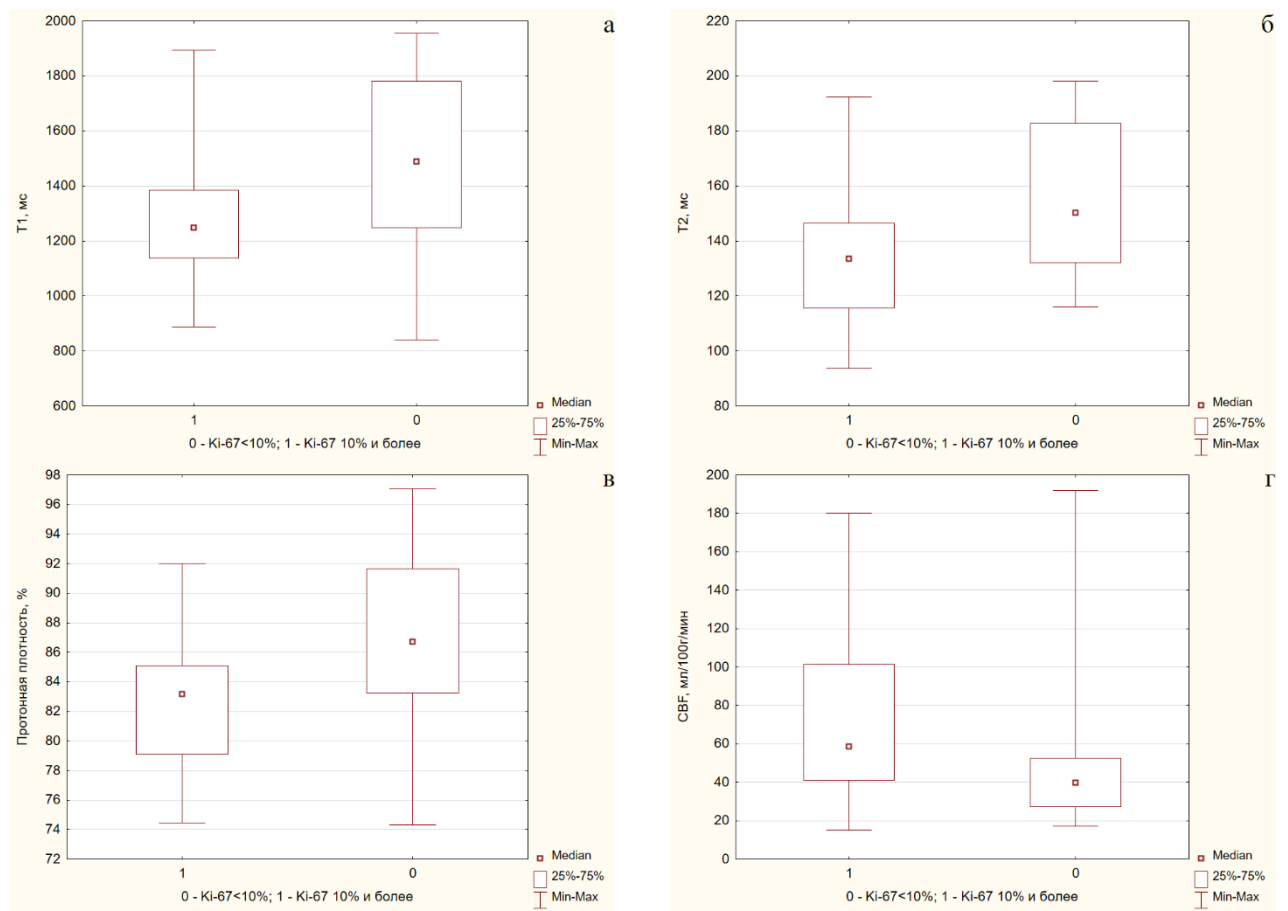


Рисунок 6 – Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в), CBF (г) в зоне активного роста глиом головного мозга. 0 – участки с индексом Ki-67 < 10%, 1 – участки с индексом Ki-67 ≥ 10%

Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении МР-показателей между участками с индексом Ki-67 < 10% и индексом Ki-67 ≥ 10%, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2, протонной плотности, CBF между участками с индексом Ki-67 <10% и индексом Ki-67 ≥10% в зоне активного роста глиом головного мозга

Параметр	T1	T2	Протонная плотность	CBF
Пороговое значение	1331,62 мс	148,58 мс	84,62%	50,82 мл/100г/мин
Чувствительность	0,722	0,667	0,667	0,677
Специфичность	0,677	0,839	0,71	0,778
AUC (area under ROC curve)	0,722	0,767	0,708	0,676

В диффузной неконтрастируемой зоне значимых данных о корреляции нейровизуализационных данных с индексом Ki-67 не получено. Для общей выборки (grade II, III, IV) не было выявлено корреляционной взаимосвязи между релаксометрическими показателями и уровнем экспозиции Vcl-2 (138 точек). В силу достаточного количества выделенных областей интереса по данным нейровизуализации, для которых были получены морфологические данные, был проведен анализ корреляций нейровизуализационных данных с уровнем Vcl-2 по подгруппам (grade). В группе grade II для протонной плотности  $R = -0,34$  ( $p=0,027$ , 42 точки). В группе grade III для T2  $R=0,27$  ( $p=0,043$ , 55 точек), для ИКД  $R=0,33$  ( $p=0,015$ , 54 точки). В литературе отсутствуют данные о связи релаксометрических и иных визуализационных показателей с активностью антиапоптотического фактора Vcl-2. Кроме того, клинические данные о взаимоотношении активности Vcl-2 с выживаемостью пациентов также противоречивы (Fels *et al.*, 2000; McDonald *et al.*, 2002).

Значимые корреляционные взаимосвязи визуализационных показателей с данными морфологического исследования в визуально интактном белом веществе по ходу хирургического доступа не выявлены.

**Корреляция релаксометрических показателей с данными диффузионных и перфузионных карт.** В кистозном и некротическом компоненте ( $n=43$ ) выявлена прямая корреляция ИКД и времени T1 ( $R=0,69$ ;  $p<0,001$ ), времени T2 ( $R=0,77$ ;  $p<0,001$ ), протонной плотности ( $R=0,68$ ;  $p<0,001$ ). В неконтрастируемой части опухоли ( $n=71$ ) продемонстрирована прямая корреляция ИКД и времени T1 ( $R=0,73$ ;  $p<0,001$ ), времени T2 ( $R=0,83$ ;  $p<0,001$ ), протонной плотности ( $R=0,54$ ;  $p<0,001$ ). В контрастируемой части опухоли ( $n=49$ ) обнаружена прямая корреляция ИКД и времени T1 ( $R=0,54$ ;  $p<0,001$ ), времени T2 ( $R=0,63$ ;  $p<0,001$ ).

В кистозном и некротическом компоненте ( $n=44$ ) выявлена обратная корреляция CBF и времени T2 ( $R= -0,46$ ;  $p<0,01$ ), протонной плотности ( $R= -0,31$ ;  $p=0,043$ , незначима при применении поправки Бонферрони). В неконтрастируемой части опухоли ( $n=72$ ) показана прямая корреляция CBF и протонной плотности, однако её выраженность была слабая ( $R=0,28$ ;  $p=0,019$ ). В контрастируемой части опухоли ( $n=50$ ) убедительных корреляций CBF и релаксометрических

показателей не выявлено. В вышеописанный анализ были включены усредненные данные по каждой из областей интереса. С учетом наличия гетерогенности показателей в каждой из них, дополнительно был проведен анализ релаксометрических и перфузионных показателей в контрастируемой зоне опухоли (49 точек) и зоне, не накапливающей контрастный препарат (138 точек), из которых производился забор образцов для морфологического исследования. Статистически значимая обратная корреляция была выявлена в области активного роста опухоли между временем T2 и CBF ( $R = -0,45$ ;  $p = 0,0013$ ) – рисунок 7.

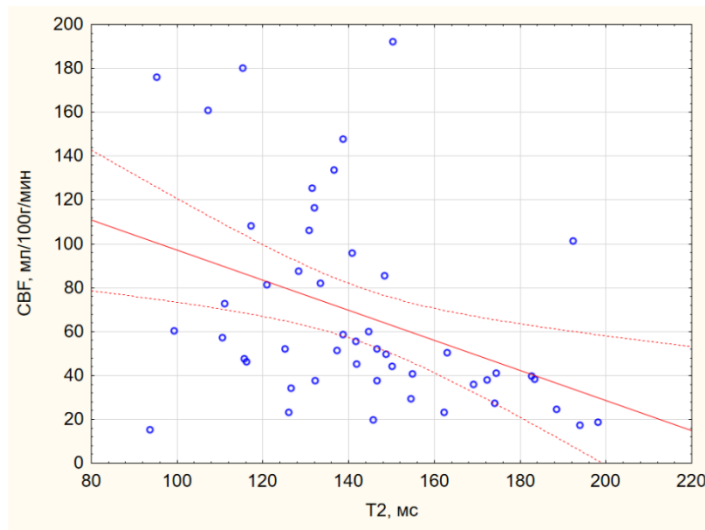


Рисунок 7 – Диаграмма взаимосвязи значений кровотока (CBF) и времени T2 в зоне активного роста опухоли

В диффузной неконтрастируемой зоне убедительных признаков корреляционной взаимосвязи релаксометрических и перфузионных показателей выявлено не было. Вместе с тем, в подгруппе grade III (55 точек) отмечалась тенденция к обратной корреляции времени T2 и CBF, незначимая при коррекции на множественные тестирования ( $R = -0,28$ ;  $p = 0,04$ ). В подгруппе пациентов с глиобластомой (41 точка) определялась прямая корреляция протонной плотности с CBF в неконтрастируемой зоне ( $R = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ).

Участки повышенного кровотока в зоне активного роста опухоли могут соответствовать регионам с высокой тканевой анаплазией, поэтому снижение количества тканевой воды и, соответственно, времени T2, представляются нам отражающими реальные патофизиологические изменения в опухолевой ткани. Сходная, однако не столь значимая тенденция, была продемонстрирована и для неконтрастируемой ткани в глиомах grade III. Наряду с этим, данные о направленности корреляции протонной плотности и CBF в перифокальной зоне глиобластом отличаются от найденной закономерности для зоны активного роста.

Таким образом, следует заключить о наличии у показателей МР-релаксометрии возможностей для неинвазивной оценки степени злокачественности глиом головного мозга, оценки молекулярно-генетического статуса, предсказания участков с наибольшей

пролиферативной активностью. МР-релаксометрия, имеющая отличную физическую основу по сравнению с диффузионно-взвешенной и перфузионной МРТ, представляется важным дополнением к современному диагностическому протоколу у пациентов с глиальными опухолями.

## ВЫВОДЫ

1. МР-релаксометрия позволяет выявлять регионарные и возрастные изменения вещества головного мозга, а также межполушарную асимметрию.

2. Релаксометрические показатели визуально интактного по данным стандартных МР-изображений белого и серого вещества головного мозга значимо различаются при сравнении пациентов с глиомами и здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Белое вещество в пределах 10 мм от границы глиальной опухоли значимо не отличается от белого вещества контралатерального (интактного) полушария по данным показателей МР-релаксометрии.

3. Значения времени релаксации T1 и T2 являются более высокими в неконтрастируемой зоне глиом grade III при сравнении с grade IV ( $p < 0,001$ ), при этом релаксометрические показатели позволяют проводить дифференциальную диагностику глиом grade III и grade IV. Значения протонной плотности являются более высокими в неконтрастируемой зоне глиом grade II при сравнении с grade IV ( $p < 0,001$ ), что позволяет проводить дифференциальную диагностику.

4. Значения времени релаксации T1, времени релаксации T2, протонной плотности являются более высокими в неконтрастируемой зоне IDH1-мутантных глиом при сравнении с глиомами дикого типа ( $p < 0,001$ ), при этом релаксометрические показатели позволяют проводить дифференциальную диагностику глиом с различным IDH1-статусом на основании диффузной неконтрастируемой зоны.

5. Значения T1 и протонной плотности в зоне активного роста глиом высокой степени злокачественности значимо выше, чем в перифокальной зоне отёка-инфильтрации ( $p < 0,01$ ), при этом возможно количественное дифференцирование между данными зонами. Значения T1, T2, протонной плотности в перифокальной зоне отёка-инфильтрации выше, чем в белом веществе по периферии глиом ( $p < 0,001$ ), при этом возможно их количественное дифференцирование.

6. Существует тенденция к обратной взаимосвязи между значениями времени релаксации T1, T2 и пролиферативного индекса Ki-67 в зоне активного роста глиальных опухолей ( $R = -0,36$  и  $-0,37$ ,  $p < 0,05$ ), при этом релаксометрические показатели позволяют дифференцировать участки с пролиферативным индексом  $Ki-67 < 10\%$  и  $Ki-67 \geq 10\%$  ( $p < 0,01$ ). Тенденция к взаимосвязи релаксометрических показателей с данными уровня экспозиции маркера Vcl-2 в неконтрастируемой зоне глиом разнонаправлена – имеется тенденция к прямой взаимосвязи для времени T2 в глиомах grade III ( $R = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), обратной – для протонной плотности в глиомах grade II ( $R = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

7. Существует прямая взаимосвязь между измеряемым коэффициентом диффузии и релаксометрическими показателями: в кистозном и некротическом компоненте опухоли – с временем T1, временем T2, протонной плотностью ( $R=0,68-0,77$ ,  $p<0,001$ ); в неконтрастируемой части опухоли – с временем T1, временем T2, протонной плотностью ( $R=0,54-0,83$ ,  $p<0,001$ ); в контрастируемой зоне опухоли с временем T1 ( $R=0,54$ ;  $p<0,001$ ) и временем T2 ( $R=0,63$ ;  $p<0,001$ ). Существует обратная взаимосвязь между временем T2 и кровотоком в зоне активного роста глиальных опухолей ( $R= -0,45$ ;  $p<0,01$ ), кистозном и некротическом компоненте ( $R= -0,46$ ;  $p<0,01$ ), прямая взаимосвязь между протонной плотностью и кровотоком в перифокальной зоне глиобластом ( $R=0,5$ ;  $p<0,001$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения предоперационной дифференциальной диагностики между глиомами grade II и grade IV, grade III и grade IV целесообразно включение МР-релаксометрии в базовый протокол МР-томографии.

2. Для получения неинвазивных предикторов IDH1-статуса глиальной опухоли целесообразно применение МР-релаксометрии в рамках базового протокола МР-томографии.

3. При анализе релаксометрических карт целесообразно исследование не только средних значений релаксометрических показателей по всей опухоли или крупным регионам, но также и выделение отдельных фокусов, например участков, в которых более низкие значения времени T1, T2, протонной плотности (ниже 1331,62 мс, 148,58 мс, 84,62%, соответственно) сочетаются с повышением кровотока (выше 50,82 мл/100г/мин) на перфузионных картах. Данный подход позволяет предположить наличие участков с большей пролиферативной активностью.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Чехонин, И. В.** Магнитно-резонансная релаксометрия в исследовании вещества головного мозга: возможности метода MAGiC / **И. В. Чехонин**, А. М. Шевченко, Л. М. Фадеева, Е. И. Шульц, А. И. Баталов, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин // **Радиология - практика**. – 2020. – Т. 80, № 2. – С. 20-36. (**Перечень ВАК / Перечень Сеченовского Университета**)

2. **Чехонин, И. В.** Магнитно-резонансная релаксометрия в оценке субрегионов глиом головного мозга высокой степени злокачественности – нейровизуализационные и морфологические корреляты / **И. В. Чехонин**, А. И. Баталов, Н. Е. Захарова, Э. Л. Погосбекян, П. В. Никитин, А. Е. Быканов, Д. И. Пицхелаури, И. Н. Пронин // **Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко**. – 2021. – Т. 85, № 4. – С. 41-48. (**Scopus, PubMed**)

3. **Чехонин, И. В.** Магнитно-резонансная релаксометрия и диффузионно-взвешенная МРТ в оценке степеней злокачественности и IDH1-статуса глиальных опухолей головного мозга / **И. В. Чехонин**, Э. Л. Погосбекян, П. В. Никитин, А. И. Баталов, А. Е. Быканов, С. А. Маряшев,

Д. И. Пицхелаури, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин // **Russian Electronic Journal of Radiology (REJR) – Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 21-31. (Scopus)

4. **Чехонин, И. В.** Сигнальные характеристики вещества головного мозга по данным стандартных и синтетических магнитно-резонансных изображений (тезисы) / **И. В. Чехонин, А. М. Шевченко, Л. М. Фадеева, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин** // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 1(S). – С. 41-42.

5. **Chekhonin, I.** Combination of magnetic resonance relaxometry and ASL perfusion in assessment of high-grade glioma subregions and surrounding brain tissue (тезисы) / **I. Chekhonin, A. Batalov, A. Tyurina, E. Pogosbekian, P. Nikitin, A. Bykanov, N. Zakharova, D. Pitskhelauri, I. N. Pronin** // **The ECR 2021 Book of Abstracts. Insights Imaging.** – 2021. – Vol. 12 (Suppl 2). – P. 270.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

МР – магнитно-резонансный, магнитно-резонансная

МРТ – магнитно-резонансная томография

ANTs – advanced normalization tools – передовые инструменты для нормализации (программное обеспечение для регистрации медицинских изображений)

ASL – arterial spin labeling – маркирование артериальных спинов

BRATS – brain tumor image segmentation benchmark – тестирование производительности алгоритмов сегментации опухолей головного мозга по данным визуализации

CaPTk – cancer imaging phenomics toolkit – инструментарий исследования визуализационного фенотипа (феномики) опухолей

CBF – cerebral blood flow – церебральный кровоток

DWI – diffusion-weighted imaging – диффузионно-взвешенные изображения

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery – импульсная последовательность «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от жидкости

FSPGR BRAVO – fast spoiled gradient echo brain volume – импульсная последовательность «быстрое градиентное эхо с очищением» с возможностью мультипланарной реконструкции

IDH – изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)

MAGiC – magnetic resonance image compilation – метод компиляции МР-изображений