

ИЗМЕНЕНИЯ В ЗРИТЕЛЬНЫХ ЗОНАХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ ЛЕВОСТОРОННЕЙ АНИЗОМЕТРОПИЧЕСКОЙ АМБЛИОПИИ ПО ДАННЫМ СТРУКТУРНОЙ МРТ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ ПОКОЯ

© 2024 г. В. В. Горев¹, А. В. Горбунов¹, Я. Р. Паникратова², А. С. Томишев², И. Е. Хаценко^{1,*},
Н. Н. Кулешов¹, Ж. М. Салмаси³, К. А. Хасанова¹, Л. М. Балашова⁴, Е. И. Лобанова³,
И. С. Лебедева²

¹Морозовская детская городская клиническая больница
119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, Россия

²Научный центр психического здоровья
115522, Москва, Каширское ш., д. 34, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Россия

⁴Международный научно-практический центр пролиферации тканей России
119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 29/14, Россия

*E-mail: 14-06-60@mail.ru

Поступила в редакцию 11.08.2023 г.

После доработки 12.11.2023 г.

Принята к публикации 22.11.2023 г.

Благодаря развитию методов структурной и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) за десятилетия появилось много исследований, направленных на выявление аномалий мозга при амблиопии. В случае этого распространенного зрительного расстройства причину сниженной остроты зрения и других зрительных характеристик не удается установить при стандартном офтальмологическом обследовании. Поскольку имеется несколько принципиально различающихся по этиологии типов этого заболевания, естественно предполагать и наличие разных типов соответствующих мозговых аномалий. В связи с этим до получения общей картины патогенеза амблиопии очень важны исследования, проведенные на группах специально отобранных однотипных пациентов. В настоящей работе приведены результаты исследования детей школьного возраста с левосторонней анизометропической амблиопией. По данным структурной МРТ, у этих пациентов выявлены межполушарные различия в толщине латеральной затылочной коры, а методом функциональной МРТ покоя обнаружены межполушарные различия по локальной согласованности гемодинамического сигнала в 17-м поле Бродмана и по функциональной связанности 17-го поля с зоной 18-го и 19-го полей. Полученные результаты вносят вклад в создание общей базы МРТ-данных по патофизиологии амблиопии, позволяют прояснить некоторые спорные моменты и указывают на целесообразность использования функциональной МРТ покоя в офтальмологии.

Ключевые слова: зрительная система, анизометропическая амблиопия, МРТ, фМРТ покоя, межполушарные различия

DOI: 10.31857/S0235009224010027

ВВЕДЕНИЕ

Несколько десятилетий идет активный процесс уточнения представлений об амблиопии — распространенной зрительной патологии, встречающейся преимущественно у детей и выражающейся в сниженной некорректируемой остроте зрения и дефиците других зрительных способностей без установленной при стандартном обследовании причины (Матросова, 2012; Нероев

и др., 2015; Кононова, Сомов, 2018; Сомов, Кононова, 2021; Хаценко и др., 2023a, b; Hess et al., 2009; Birch, 2013; Levi, 2020). Впечатляющий прогресс в исследовании патогенеза амблиопии связан с развитием методов структурной и функциональной МРТ (Mendola et al., 2005; Muckli et al., 2006; Lin et al., 2012; Joly, Franko, 2014; Brown et al., 2016; Dai et al., 2019; Wang et al., 2022; Wang, Liu, 2023).

В плане структурных изменений головного мозга при амблиопии исследования выявили у пациентов меньшую толщину и плотность серого вещества коры в верхней височной извилине, фузиформной (веретенообразной) коре, шпорной борозде и ряде других областей (Mendola et al., 2005; Du et al., 2009; Xiao et al., 2007). В исследовании (Mendola et al., 2005) были выявлены схожие изменения в группах детей (7–12 лет) с анизометропической амблиопией и дисбинокулярной амблиопией, обусловленной косоглазием: редукция серого вещества в шпорной борозде и области рядом с ней, в зоне медиального теменно-затылочного сопряжения и вентральной височной коре. У взрослых больных (18–35 лет) аномалии оказались более топографически локальными: объем серого вещества был снижен только в шпорной борозде (в значительно большей степени у пациентов с анизометропической амблиопией).

В работе (Liang et al., 2019) у 20 взрослых пациентов с анизометропической амблиопией (смешанная группа, но с преобладанием левосторонней амблиопии) методом поверхностно базированной морфометрии были выявлены (по сравнению с контролем) сниженная толщина коры в V1 билатерально, а в V2–V4 и V5/MT — в левом полушарии.

В то же время в других работах не было выявлено изменений серого вещества коры (Lv et al., 2008; Barnes et al., 2010), хотя в последней работе были отмечены аномалии в латеральном коленчатом теле.

В нашем более раннем исследовании при обследовании детей с левосторонней амблиопией мы не выявили межполушарной асимметрии по толщине коры, хотя обнаруживались прямые корреляции между остротой зрения амблиопичного глаза и толщиной коры в области зоны V1 левого полушария (Лебедева и др., 2018).

Следует отметить значительный объем литературных данных об амблиопии, полученных методом функциональной МРТ (фМРТ) с использованием различных типов зрительных стимулов (синусоидальных решеток, шахматных паттернов, движущихся объектов, изображений лица и других). В публикуемых результатах представлены изменения функциональных характеристик нейронной активности в различных подкорковых структурах и областях коры на пути от глаз к зонам, обеспечивающим высшие зрительные функции. Эти изменения зарегистрированы уже на уровне латерального коленчатого тела (LGN), т.е. в промежуточном отделе между сетчаткой глаза и корой мозга (Miki et al., 2003; Hess et al., 2009), и далее — в первичной, вторичной и высших зонах зрительной коры: V1, V2, V3a/VP, V4/V8, V5/MT, LOC, FEF, IPS (Barnes et al., 2001; Muckli et al., 2006; Spiegel et al., 2013; Wang et al., 2017; Mendola et al., 2018; Wang, Liu, 2023).

Однако метод фМРТ с применением специфической зрительной стимуляции имеет существенные ограничения с точки зрения использования его в клинической практике и в популяционных исследованиях: он подходит далеко не всем пациентам, так как подразумевает строгое следование инструкциям.

В связи с этим внимание привлекает так называемая фМРТ покоя, когда регистрация спонтанных колебаний гемодинамических показателей головного мозга проводится у пациента в условиях спокойного бодрствования, при отсутствии внешней задачи.

В данном случае отсутствует оценка активации выбранной зоны в ответ на специфичные применительно к изучаемой патологии задачи, но имеется возможность получить широкий спектр информативных показателей, характеризующих функциональную связанность между областями в пределах различных нейронных сетей и внутри отдельных областей. Примечательно, что обследование в условиях покоя может быть более адекватным подходом для отдельных популяций пациентов (например, педиатрических или геронтологических больных), которые с большим трудом могут выполнить поставленные задачи. Подобного рода исследования, проведенные при амблиопии (Peng et al., 2021; Dai et al., 2019; Liang et al., 2016; Mendola et al., 2018), выявили более высокие значения амплитуды низкочастотных флуктуаций (ALFF — amplitude of low-frequency fluctuations) в левой средней затылочной извилине, в шпорной борозде билатерально и в левой постцентральной извилине, а также изменения межполушарной функциональной связанности (FC — functional connectivity) для целого ряда регионов головного мозга. Методом фМРТ покоя были обнаружены изменения функциональной связанности между первичной зрительной корой и нижней теменной долькой, а также снижение связанности (intrinsic connectivity) зрительных сетей, повышение амплитуды низкочастотных флуктуаций BOLD^{1*}-сигнала билатерально в шпорной борозде, левой средней затылочной извилине, левой постцентральной извилине при снижении этого показателя билатерально в области предклиния.

Общий анализ имеющихся в литературе данных об исследовании изменений зрительных зон мозга при амблиопии затрудняется тем обстоятельством, что публикации относятся к разным формам амблиопии и к разным категориям пациентов. Как известно, к амблиопии могут приводить нарушения развития зрительной системы, связанные с аномальным зрительным опытом разного рода, так что естественно предполагать и наличие разных типов мозговых нарушений, соответствующих разным формам заболевания.

^{1*} BOLD — blood-oxygenation-level-dependent signal.

Причинами амблиопии могут быть анизометропия, косоглазие, значительные аномалии рефракции, птоз, временное снижение прозрачности глазных сред и др. При амблиопии могут снижаться острота зрения, контрастная чувствительность, зрительная работоспособность, фузионные способности, определяющие стереопсис и бинокулярную интеграцию; нарушаться механизмы внимания и взаимодействие систем аккомодации и конвергенции. Логично предполагать, что разным комплексам функциональных нарушений должны соответствовать разные паттерны изменений в областях головного мозга, обеспечивающих нормальный процесс зрения.

Более полное представление о разноречивости данных, опубликованных разными авторами, использовавшими разные методы и разные группы пациентов для оценки изменений в зрительных зонах мозга при амблиопии, можно получить, сравнивая материалы прицельно проведенного анализа и обзоров недавних лет (Нероев и др., 2015; Hess, 2010; Joly, Franko, 2014; Brown et al., 2016).

Обращает на себя внимание тот факт, что не во всех проанализированных публикациях присутствовала контрольная группа (КГ). Это объясняется тем, что в случаях исследования односторонней амблиопии наличие определенных изменений мозга можно обнаружить и без КГ, поскольку есть вероятность их заметить, сравнивая симметричные участки мозга двух полушарий каждого пациента между собой вместо сравнения соответствующих участков мозга у пациентов с амблиопией и у здоровых лиц. Конечно, межполушарные сравнения не заменяют сравнения данных пациентов с патологией и КГ с нормальным зрением, но все же в частных случаях позволяют получить ценную специфическую информацию. Хотя в норме сетчатки обоих глаз симметрично проецируются в оба полушария головного мозга, в случае односторонней амблиопии могут выявиться различия между характеристиками зрительных зон левого и правого полушарий, поскольку зрительные пути, идущие от каждого глаза в контралатеральное и ипсилатеральное полушарие мозга, различаются по скорости развития и степени уязвимости.

Подытоживая данные литературы, можно отметить ограниченное количество исследований, несовпадение ряда результатов, а также недостаточно широкий спектр оцениваемых в данный момент показателей. Так, в исследованиях фМРТ покоя не было найдено данных, полученных с использованием методики регистрации локальных корреляций (LCOR — local correlation), позволяющей провести анализ локальной согласованности гемодинамического сигнала в каждом вокселе с областью соседних вокселей.

В связи с наличием в литературе противоречий и неопределенностей, которые могут объясняться

различием исследованных выборок пациентов, естественно возникает задача проанализировать структурные и функциональные особенности головного мозга (по данным структурной МРТ и фМРТ покоя) у детей с односторонними формами амблиопии. Наиболее простыми с этой точки зрения представляются случаи односторонней амблиопии, позволяющие выявить определенные аномалии (асимметрии) без сравнения с контрольной группой испытуемых.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники

Отбор участников в экспериментальную группу был осуществлен одним из авторов статьи (к.м.н. И. Е. Хаценко) согласно следующим критериям: анизометропия, отсутствие косоглазия, левосторонняя амблиопия высокой и средней степени с длительным (более года) неэффективным лечением в анамнезе, отсутствие перинатальной и врожденной патологии. В группу для проведения МРТ были включены 20 пациентов с левосторонней амблиопией, но поскольку контроль качества МРТ прошли не все испытуемые, итоговые выборки оказались меньшими по объему. Данные офтальмологического обследования этих детей представлены в табл. 1.

Острота зрения лучшего глаза (visus OD) у детей этой группы была в пределах возрастной нормы; значения остроты зрения амблиопичного глаза были в диапазоне 0.02—0.3.

МРТ-обследование

МРТ-исследование проводилось на томографе 3Т Philips Ingenia (Голландия) в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности TFE (TR = 8 мс; TE = 4 мс; FA = 8°; размер вокселя 0.6×1.0×1.0 мм, 250 срезов, межсрезное расстояние 0).

Функциональные T2*-взвешенные изображения получали с помощью последовательности EPI (TR = 2 с; TE = 35 мс; FA = 90°; 300 объемов; 34 среза; матрица 64×64; размер вокселя 3.12×3.12×3.12 мм; межсрезное расстояние 0.31 мм, примерное время сканирования 10 мин).

Структурная МРТ

Обследовано 14 детей, из которых по критерию качества изображений отобраны данные 10 детей в возрасте 6—13 лет (средний возраст 9.0±2.3 года, четыре мальчика и шесть девочек).

T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), который позволяет получить

Таблица 1. Данные офтальмологического обследования пациентов — участников исследования

№	Возраст (лет)	Фиксация	Visus OS	Visus OD	Рефракция OS	Рефракция OD	Начало лечения (возраст)
1	6.21	ННФ	0.05	0.9	+1.25 +1.5	+1.0 +1.5	—
2	7.02	ПЦФ	0.3	1.0	+1.25 +1.25	+1.0 +1.0	—
3	7.22		0.2	0.6	+2.0 +2.5	+1.25 +1.50	4
4	7.50		0.3	1.0	+5.5 +7.0	+2.5 +3.25	3
5	7.88	ННФ	0.08	1.0	+5.0 +6.5	+5.0 +5.0	5
6	8.06	ПЦФ	0.07	0.8	+5.5 +6.0	+3.25 +3.25	6
7	8.11		0.1	0.7	+7.0 +5.75	+6.25 +6.25	2
8	10.14		0.02	1.0	+10.25 +10.5	+6.5 +6.75	3
9	10.63	ННФ	0.02	1.25	+6.75 +7.25	0.0 +0.5	—
10	10.44	ПЦФ	0.3	1.0	+2.25—0.0	+0.25 —0.75	9
11	11.41	ННФ	0.08	1.0	+6.25 +6.25	+4.0 +4.0	2
12	11.32		0.15	0.9	—2.0 +1.0	—4.25 —2.75	3
13	12.20		0.1	1.0	+5.5 +4.75	+3.75 +3.0	2
14	15.11		0.09	1.0	+3.75 +4.0	+2.0 +2.0	4

Сокращения: ПЦФ — правильная центральная фиксация; ННФ — неустойчивая нецентральная фиксация. Для трех испытуемых информацию о начале лечения получить не удалось, в связи с чем в соответствующей графе поставлен знак прочерка.

детальные анатомические реконструкции головного мозга для испытуемых старше пяти лет. Использованные алгоритмы FreeSurfer включали в том числе устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление немозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки) каждому вокселу (Fischl et al., 2002, Segonne et al., 2004). Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины, площади и объема коры с использованием алгоритмов, описанных в работах (Dale et al., 1999, Fischl et al., 1999). В результате для каждого испытуемого были получены показатели толщины (в мм) для 34 сегментов коры в каждом полушарии, согласно атласу (Desikan et al., 2006). Для последующего анализа были выбраны следующие области: латеральная затылочная (*Lateral occipital*), клин (*Cuneus*), область шпорной борозды (*Pericalcarine*), область язычной извилины (*Lingual*) в левом и правом полушариях.

В качестве отдельных зон интереса были дополнительно выделены три участка коры: зона VI

(поле Бродмана 17) — первичная зрительная кора; зона V2 (поле Бродмана 18) — вторичная зрительная кора; V5/MT — среднее височное поле, в соответствии с атласами (Fischl et al., 2008; Hinds et al., 2008).

Статистические расчеты проводили в системе статистических вычислений R версия 4.2.1. Межполушарные различия в толщине коры для отдельных зон интереса проводились с использованием парного критерия Стьюдента. Результаты корректировались на множественность сравнений (количество тестируемых зон интереса) по методу FDR ($q = 0.05$). Корреляционный анализ между показателями толщины коры в зонах интереса и остротой зрения в левом глазу проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона (показатели, участвующие в анализе, были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка). Полученные уровни значимости коэффициентов корреляции корректировались на множественные сравнения (по количеству анализируемых корреляций) по методу FDR ($q = 0.05$).

Функциональная МРТ покоя

Обследовано 20 детей. По критерию качества изображений отобраны данные 14 детей с амблиопией левого глаза (шесть девочек и восемь мальчиков, возраст 6.21—15.11 лет, средний возраст 9.52 ± 2.50 лет).

Предварительную обработку проводили с использованием пакета SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Изображения ориентировали параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры. Производили корректировку смещения во времени измерений в рамках одного объема головного мозга. Затем корректировали артефакты движения в функциональных изображениях. Далее проводили совмещение функциональных изображений с анатомическими, сегментацию анатомических изображений на объемы серого, белого вещества и спинномозговой жидкости, приведение всех изображений к координатам пространства MNI, пространственное сглаживание функциональных изображений с использованием фильтра Гаусса (8 мм). Дальнейшую обработку данных фМРТ покоя проводили с помощью CONN-fMRI toolbox 19.c (www.nitrc.org/projects/conn). Сначала корректировали артефакты, связанные с движением головы испытуемых, и физиологические артефакты (ART-based identification of outlier scans for scrubbing, aCompCor, частотный фильтр 0.008—0.09 Гц; включение индивидуальных параметров движения в модель в качестве ковариат первого уровня).

В качестве зон интереса для анализа межполушарных различий по данным фМРТ покоя выступали поля Бродмана 17 (V1) и 18+19 в каждом из полушарий головного мозга. Маски для анализа созданы с использованием пакета marsbar (<https://github.com/marsbar-toolbox/marsbar/>) на основе атласа полей Бродмана (<https://people.cas.sc.edu/>

rorden/mricro/lesion.html); разделение масок по полушариям выполнено с использованием атласа AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Оба атласа включены в пакет MRICron v1.0.20190902 (<https://www.nitrc.org/projects/mricron/>). Размер вокселя приведен в соответствие с функциональными данными. Зоны интереса показаны на рис. 1.

Анализировались межполушарные различия по следующим показателям.

1. Функциональная связанность полей Бродмана 17 (V1) и 18+19 одного полушария, т.е. степень их совместного функционирования, взаимодействия. Функциональная связанность по данным фМРТ покоя определяется как мера статистической взаимосвязи спонтанных низкочастотных (< 0.1 Гц) колебаний гемодинамического сигнала в различных областях мозга и подкорковых структурах (в нашем случае использовались коэффициенты корреляции с трансформацией Фишера).

2. Локальная согласованность гемодинамического сигнала (local correlation, LCOR) внутри полей Бродмана 17 (V1) и 18+19 по отдельности. LCOR, в отличие от функциональной связанности, отражает, насколько согласованно функционирует локальная область головного мозга, и определяется как среднее значение коэффициентов корреляции между данным вокселем и областью соседних вокселей (в нашем анализе FWHM = 25 мм). Для каждой из четырех зон интереса извлекали средние показатели LCOR, которые затем сопоставлялись между анализируемыми гомологичными зонами правого и левого полушарий.

3. Амплитуда низкочастотных флуктуаций (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) гемодинамического сигнала внутри полей Бродмана

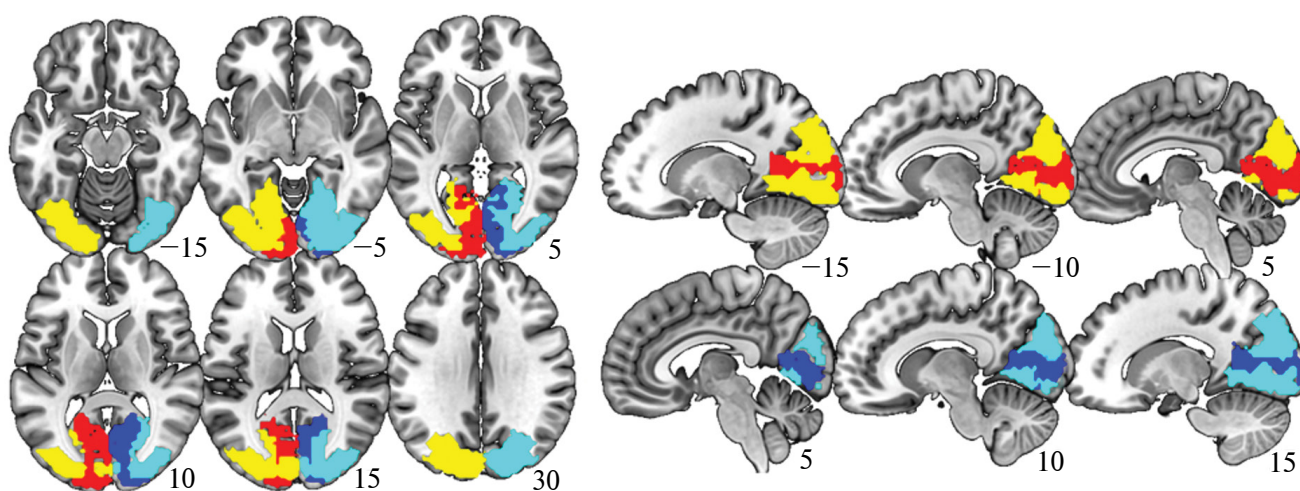


Рис. 1. Зоны интереса для анализа данных фМРТ покоя.

Примечание. Красным цветом обозначено поле Бродмана 17 левого полушария, синим — правого; желтым — поля Бродмана 18+19 левого полушария, голубым — правого. Маски наложены на стандартный шаблон головного мозга в пространстве MNI.

17 (V1) и 18+19 по отдельности. Показатель ALFF в свою очередь не оценивает согласованность функционирования различных областей или одной области головного мозга, но отражает спонтанные флуктуации сами по себе через мощность сигнала в определенном частотном диапазоне (в нашем случае 0.008—0.09 Гц) и определяется как среднее квадратичное значение сигнала в каждом вокселе после применения частотного фильтра. Аналогично анализу LCOR, средние показатели ALFF извлекались для каждой из четырех зон интереса и затем сравнивались между анализируемыми гомологичными зонами правого и левого полушарий.

Наконец, проводился анализ корреляций остроты зрения в амблиопичном левом глазу с нейровизуализационными параметрами, по которым на предыдущем этапе были получены межполушарные различия.

Все анализы выполняли с применением общей линейной модели со случайными эффектами, подсчитывали Т-контрасты. Возраст пациента и количество искаженных из-за движения изображений были включены во все модели в качестве ковариат второго уровня.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурная МРТ

Показатели толщины коры для всех зон интереса представлены в табл. 2. Кроме того, на рис. 2 представлены бокс-плоты показателей толщины затылочной коры для левого и правого полушарий.

Статистически значимые межполушарные различия по этому показателю были выявлены в латеральной затылочной коре (толщина в левом полушарии

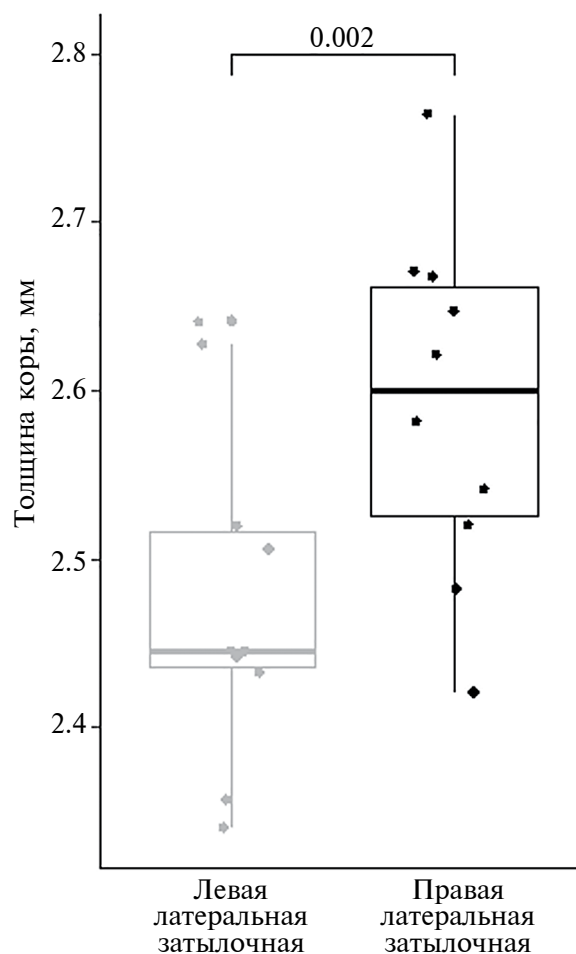


Рис. 2. Бокс-плоты показателей толщины коры в левой и правой латеральной затылочной коре (атлас Desikan et al., 2006).

Таблица 2. Толщина коры (мм) во всех анализируемых зонах интереса и результаты статистического анализа межполушарных различий

Зоны интереса	Левое полушарие	Правое полушарие	<i>p</i> -value	<i>T</i>	Cohen <i>d</i>	Cohen <i>d</i> ДИ 95%
Латеральная затылочная кора	2.48±0.10	2.59±0.10	0.002**	−4.3	−1.1	−2.2; −0.1
Шпорная борозда	2.07±0.28	2.00±0.22	0.157	1.5	0.3	−0.7; 1.2
Язычная извилина	2.52±0.19	2.45±0.16	0.204	1.4	0.4	−0.5; 1.4
Клин	2.31±0.17	2.25±0.17	0.345	1.0	0.4	−0.6; 1.3
Первичная зрительная кора (V1)	2.09±0.29	2.09±0.20	0.901	0.1	0.0	−0.9; 1
Вторичная зрительная кора (V2)	2.43±0.11	2.4±0.13	0.376	0.9	0.3	−0.7; 1.2
Среднее височное поле (V5/MT)	2.7±0.22	2.85±0.26	0.028*	−2.6	−0.6	−1.6; 0.3

* Результат на уровне значимости < 0.05, не прошедший коррекцию на множественность сравнений.

** Результат, прошедший коррекцию на множественность сравнений.

Таблица 3. Индивидуальные показатели локальной согласованности (LCOR) в зоне V1 (17-е поле Бродмана) и функциональной связанности (FC, 17-е поле Бродмана) с зоной 18+19-го полей Бродмана

Возраст (лет)	Рефракция OD/OS	Степень амблиопии	LCOR V1 Левое полушарие	LCOR V1 Правое полушарие	FC17—18+19 Левое полушарие	FC17—18+19 Правое полушарие
6.21	+1.25/+3.0	B	0.157	0.113	1.233	1.161
7.02	+1.0/+2.25	C	0.155	0.114	0.981	1.129
7.22	+1.5/+3.25		0.140	0.107	1.182	1.077
7.50	+2.75/+6.25		0.131	0.100	0.996	1.277
7.88	+5.0/+5.75	B	0.131	0.099	0.890	0.908
8.06	+3.0/+5.75		0.125	0.101	0.974	1.218
8.11	+4.75/+6.37		0.134	0.114	1.257	1.191
10.14	+6.5/+10.25	OB	0.129	0.097	0.925	0.832
10.63	+0.25/+7.0		0.148	0.111	1.149	1.241
10.44	−0.25/+1.12	C	0.153	0.116	1.325	1.404
11.41	+4.0/+6.25	B	0.152	0.113	1.171	1.441
11.32	−3.5/−0.5		0.104723	0.084	0.612	0.648
12.20	+3.37/+5.12		0.106	0.095	0.478	0.913
15.11	+2.0/+3.87		0.133	0.106	0.859	1.227

Сокращения: ЛЗК — латеральная затылочная кора; LCOR — локальная согласованность; FC — функциональная связанность; OB — очень высокая, B — высокая, C — средняя степень амблиопии (по клинической классификации Э. С. Аветисова). Соответствующие диапазоны остроты зрения амблиопичного глаза с коррекцией: 0,04 и ниже (OB); 0,1—0,05 (B); 0,3—0,2 (C).

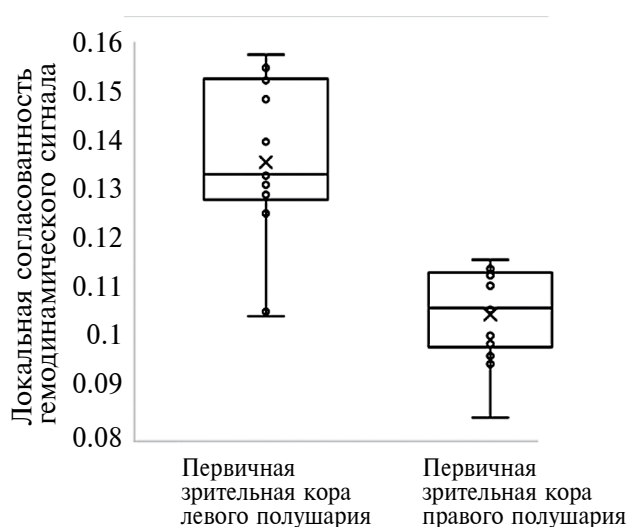


Рис. 3. Бокс-плоты показателей локальной согласованности гемодинамического сигнала в первичной зрительной коре (17-е поле Бродмана) левого и правого полушарий.

оказалась достоверно меньше, чем в правом). Межполушарные различия в области среднего височного поля (V5/MT) не проходили коррекцию на множественные сравнения (см. табл. 2).

По результатам корреляционного анализа статистически значимых корреляций между показателями толщины коры и остротой зрения в левом глазу не обнаружено.

Функциональная МРТ покоя

Проведенный анализ выявил статистически значимые межполушарные различия для величины локальной согласованности сигнала в 17 поле Бродмана (V1), которая оказалась выше в левом полушарии ($T(11) = 4.20$; $p = 0.0015$) (рис. 3).

Значения, полученные для функциональной связанности между 17-м и 18+19-ми полями Бродмана, были выше в левом полушарии ($T(11) = 2.40$; $p = 0.035$) с учетом включенных в модель ковариат.

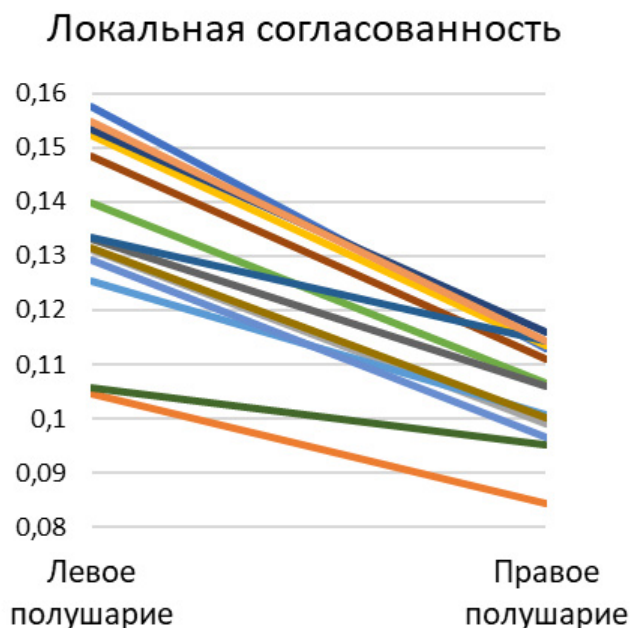


Рис. 4. Диаграмма индивидуальных показателей LCOR в левом и правом полушарии у всех обследованных детей с левосторонней анизотропической амблиопией.

Следует отметить, что показатель локальной согласованности в V1 (17-е поле Бродмана) левого полушария был выше по сравнению с данными для правого полушария не только в среднем, но и у всех без исключения пациентов (табл. 3, рис. 4)

Вместе с тем корреляций остроты зрения амблиопичного левого глаза с данными показателями обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее первое подобное исследование в России выявило у больных с левосторонней амблиопией межполушарные различия по ряду структурных и функциональных показателей.

Для объяснения полученных данных важно принять во внимание особенности анатомической структуры и развития зрительных путей. Как известно, волокна зрительных нервов, выходящих из левого и правого глаза, направляются к хиазме, где перераспределяются таким образом, что каждая сетчатка посылает информацию в оба полушария латеральной коры мозга. Нервные волокна, идущие от назальных половин сетчаток левого и правого глаз, в хиазме перекрещиваются и направляются в контралатеральные полушария, а идущие от темпоральных половин не перекрещиваются и направляются в ипсилатеральные полушария. Исключение составляют волокна узкой полосы вдоль вертикального меридиана сетчатки,

проецирующиеся в оба полушария. Волокна, идущие из корреспондирующих точек обоих глаз, т.е. точек, имеющих одинаковые сетчаточные координаты, сходятся в первичных зонах зрительной коры обоих полушарий мозга (V1), образуя «карты» с четкой ретинотопической организацией. Далее по ходу зрительных путей имеется целый ряд других зрительных зон (V2, V3, V4, V5 и др.), выполняющих разные операции по анализу сетчаточных изображений и синтезу видимых образов, определяющих зрительно управляемое поведение. В высших зрительных зонах ретинотопическая организация уже плохо прослеживается из-за усложнения внутренних и внешних связей, необходимых для обеспечения все более сложной работы по формированию видимой картины окружения, оптимально отображающей важные для поведения характеристики наблюдаемых объектов (форму, размер, цвет, положение в пространстве и многое другое).

Предваряя обсуждение результатов, следует отметить, что в возрастном периоде, к которому относились обследованные нами дети, активно продолжают онтогенетические процессы. Ключевыми закономерностями здесь являются два хорошо известных свойства развития зрительной системы: разные зрительные пути, в том числе и параллельно осуществляющие общие функции, развиваются гетерохронно, достигая зрелости в разные сроки; пластичность и уязвимость различных путей одного назначения тоже может быть различной.

При этом не исключена возможность того, что пластичность головного мозга ребенка приводит к ряду изменений структурных и функциональных паттернов, которые, однако, не обеспечивают компенсации свойственных амблиопии нарушений остроты зрения. Подобный феномен и мог стать причиной отмеченного в настоящем исследовании отсутствия корреляций между этим клиническим показателем и МРТ-данными.

Отсутствие группы контроля (что является ограничением настоящей работы и будет изменено в дальнейших исследованиях) не позволяет дать однозначную трактовку найденных результатов в плане оценки степени нормальности/аномальности выявленных асимметрий.

Как следствие, на данном этапе работы мы опирались на описанные в литературе закономерности.

Если обратиться к исследованиям в группах больных с амблиопией, то здесь Лианг с соавт. (Liang et al., 2019), изучая анизотропическую амблиопию в смешанной группе взрослых больных (из 20 пациентов 12 имели амблиопичный левый глаз, а восемь — правый), описали меньшие значения толщины коры, чем для контрольной группы, в зонах V1 (билатерально), V2 (левой), V3 (левой вентральной), V4 (левой) и V5/MT+ и не обнаружили влияния на результаты латеральности амблиопии.

В смешанной группе (шесть детей с левосторонней, десять — с правосторонней амблиопией) Мендола с соавт. (Mendola et al., 2005) регистрировали меньший объем серого вещества в ряде областей затылочной коры обоих полушарий, в том числе в зоне локализации первичной зрительной коры (зоны V1). Однако прицельный анализ не выявил межполушарной асимметрии по сравнению с данными в группе контроля. Такие же «отрицательные» результаты были найдены и в нашей более ранней работе у детей с левосторонней амблиопией (Лебедева и др., 2018).

В целом наши данные могут указывать на более значительные нарушения в полушарии, получающем информацию из амблиопичного глаза по перекрестным волокнам, которые образуют более пластичные и эволюционно более молодые зрительные пути. Эти ипсилатеральные пути развиваются медленнее, чем контралатеральные, и более уязвимы, поэтому на сенситивном периоде развития зрительной системы они поражаются сильнее. Со временем эти различия могут нивелироваться и у взрослых пациентов исчезнуть совсем. Это подтверждают экспериментальные работы, проводимые на животных, и данные обследования взрослых пациентов. В частности, полученные результаты согласуются с данными исследования активности в глазоспецифических слоях наружного коленчатого тела у кошек с односторонней монокулярной депривацией и искусственно вызванным косоглазием (Алексеев, Шкорбатова, 2015; 2016).

Исследуя связанные с возрастом особенности головного мозга, ряд авторов описывают у здоровых людей (в том числе и в детском возрасте) правополушарную асимметрию по толщине ряда областей затылочной коры (Shaw et al., 2009; Plessen et al., 2014), что, пока не собрана группа контроля, не позволяет полностью исключить и относительную сохранность изученных структурных показателей.

Если обратиться к данным, полученным методом фМРТ, то в работе (Liang et al., 2016) в смешанной группе детей (девять детей с левосторонней, шестеро с правосторонней амблиопией) выявили, по сравнению с контролем, повышенный показатель амплитуды низкочастотных флуктуаций (ALFF) в шпорной коре билатерально, левой средней затылочной извилине и левой постцентральной извилине (однако в нашем исследовании этот показатель не был изменен, что предполагает сходство магнитуды спонтанных гемодинамических флуктуаций по полушариям).

Локальная согласованность гемодинамического сигнала (LCOR) в 17-м поле Бродмана (V1) левого (ипсилатерального к амблиопичному глазу) полушария была повышена по сравнению с гомологичной областью в правом полушарии. Известно, что активация в зрительной коре, контралатеральной к глазу, куда подавалась монокулярная стимуляция,

выше (Тооси et al., 2001). Возможно, длительное ограничение объема поступающей зрительной информации со стороны левого глаза и привело к компенсаторному изменению когерентности активности нейронных популяций в первичной зрительной коре левого полушария.

В литературе не найдены работы, где анализировали LCOR при амблиопии; в одной из статей авторы изучали схожую (но не тождественную) характеристику так называемой региональной гомогенности (ReHo), и обнаружили в отдельных областях (хотя и иных, чем в нашей работе) повышение данного показателя, оценивая их как результат компенсационного повышения активации соответствующих зон коры (Lin et al., 2012).

Найденная нами более высокая функциональная связанность между 17-м полем Бродмана и зоной, объединяющей 18+19-е поля, в левом полушарии может быть также ассоциирована с компенсаторными процессами.

Большинство недостатков нашего исследования отмечены. Тем не менее, несмотря на все указанные ограничения, представленные результаты позволяют сделать определенные выводы и рекомендации по планированию экспериментальных и клинических МРТ-исследований амблиопии и анализу результатов.

ВЫВОДЫ

Полученные в нашей работе данные о межполушарных различиях при односторонней амблиопии относительно ряда структурных и функциональных показателей зрительной коры (толщина коры в латеральной зрительной коре, локальная согласованность в 17-м поле Бродмана, функциональная связанность между 17-м и 18+19-м полями Бродмана) свидетельствуют о перспективности сравнительного анализа результатов, получаемых для зрительных зон мозга, ипсилатеральных и контралатеральных амблиопичному глазу.

В создание общей базы МРТ-данных по патофизиологии амблиопии значительный вклад могут вносить результаты, полученные методом фМРТ-покоя, использование которого в качестве метода обследования позволит получить большие массивы данных благодаря его относительной простоте, кратковременности процедуры, экономичности и применимости для более широкого круга пациентов, чем классический фМРТ-метод со зрительной стимуляцией.

С учетом значительной индивидуальной вариабельности созревания зрительной системы у детей одного возраста целесообразно более полно представлять и индивидуальные данные исследуемых пациентов.

Для успешных исследований амблиопии при планировании работ желательнее формировать как можно более однородные группы, уменьшая число факторов, осложняющих анализ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев С. В., Шкорбатова П. Ю. Депривационная и дисбинокулярная амблиопия: нарушения в генуло-корковых зрительных путях. Альманах клинической медицины. 2015. № 36. С. 97—100.
- Алексеев С. В., Шкорбатова П. Ю. Динамика развития аномалий в подкорковом зрительном центре головного мозга при раннем нарушении бинокулярного опыта. Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 3. С. 351—357.
- Кононова Н. Е., Сомов Е. Е. Амблиопия и связанные с ней проблемы. Педиатр. 2018. Т. 9. № 1. С. 29—36.
- Лебедева И. С., Хаценко И. Е., Стуров Н. В., Гусева М. Р., Лобанова И. В., Выхристюк О. Ф., Кюн Ю. А., Томишев А. С. Структурные особенности головного мозга ребенка при односторонней амблиопии: МРТ-исследование. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 2018. № 2. С. 69—74. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185269>
- Матросова Ю. В. Этиопатогенез, клиника и методы лечения больных с амблиопией. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10. № 3. С. 193—202.
- Нероев В. В., Зуева М. В., Маглакелидзе Н. М. Патология амблиопии: латеральное коллатеральное тело и зрительная кора. Российский Офтальмологический журнал. 2015. № 1. С. 81—89.
- Сомов Е. Е., Кононова Н. Е. К вопросу об амблиопии, ее закономерностях и лечении. Российская детская офтальмология. 2021. № 2. С. 15—21.
- Хаценко И. Е., Рожкова Г. И., Грачева М. А. Патогенез и описания амблиопии. Часть 1. Причины эволюции представлений. Российская детская офтальмология. 2023а. № 3. С. 37—47. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-37-47>
- Хаценко И. Е., Рожкова Г. И., Грачёва М. А. Патогенез и описания амблиопии. Часть 2. Анализ определений. Российская детская офтальмология. 2023б. № 3. С. 48—54. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-48-54>
- Barnes G. R., Hess R. F., Dumoulin S. O., Achtman R. L., Pike G. B. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J. Physiol (Lond.)*. 2001. V. 533. P. 281—297.
- Barnes G. R., Li X., Thompson B., Singh K. D., Dumoulin S. O., Hess R. F. Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010. V. 51(3). P. 1432—1438. <https://doi.org/10.1167/iov.09-3931>
- Birch E. E. Amblyopia and binocular vision. *Prog. Retin. Eye Res*. 2013. No. 33. P. 67—84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.11.001. Epub. 2012. Nov 29. PMID: 23201436; PMCID: PMC3577063
- Brown H. D.H., Woodall R. E., Ritching R. E., Baseler H. F., Morland A. B. Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2016. V. 36. P. 240—265. <https://doi.org/10.1111/opo.12293>
- Dale A. M., Fischl B., Sereno M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999. V. 9(2). P. 179—194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Dai P., Zhang J., Wu J., Chen Z., Zou B., Wu Y., Wei X., Xiao M. Altered spontaneous brain activity of children with unilateral amblyopia: A resting state fMRI study. *Neural Plasticity*. 2019. V. 2019. P. 1—10. <https://doi.org/10.1155/2019/3681430>
- Desikan R. S., Segonne F., Fischl B., Quinn B. T., Dickerson B. C., Blacker D., Buckner R. L., Dale A. M., Maguire R. P., Hyman B. T., Albert M. S., Killiany R. J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006. V. 31(3). P. 968—980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Du H., Xie B., Yu Q., Wang J. Occipital lobe's cortical thinning in ametropic amblyopia. *Magn Reson Imaging*. 2009. V. 27(5). P. 637—640.
- Fischl B., Sereno M. I., Dale A. M. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999. V. 9(2). P. 195—207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fischl B., Salat D. H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B., Dale A. M. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002. V. 33(3). P. 341—355. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x)
- Fischl B., Rajendran N., Busa E., Augustinack J., Hinds O., Yeo B. T., Mohlberg H., Amunts K., Zilles K. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb. Cortex*. 2008. V. 18(8). P. 1973—1980. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm225>
- Hess R. F., Thompson B., Gole G., Mullen K. T. Deficient response from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *The European Journal of Neuroscience*. 2009. V. 29(5). P. 1064—1070. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06650.x>
- Hess R. F. The contrast dependence of the cortical fMRI deficit in amblyopia: a selective loss at higher contrasts. *Hum. Brain Mapp*. 2010. V. 31(8). P. 1233—1248. <https://doi.org/doi:10.1002/hbm.20931>

- Hinds O. P., Rajendran N., Polimeni J. R., Augustinack J. C., Wiggins G., Wald L. L., Diana Rosas H., Potthast A., Schwartz E. L., Fischl B. Accurate prediction of V1 location from cortical folds in a surface coordinate system. *Neuroimage*. 2008. V. 15. No. 39(4). P. 1585—1599. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.033>
- Joly O., Franko E. Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: a review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2014. V. 8. P. 1—10. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00062>
- Levi D. M. Rethinking amblyopia 2020. *Vision Res*. 2020. V. 176. P. 118—129. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2020.07.014>
- Liang M., Xiao H., Xie B., Yin X., Wang J., Yang H. Morphologic changes in the visual cortex of patients with anisometropic amblyopia: a surface-based morphometry study. *BMC Neurosci*. 2019. V. 20. P. 1—7. <https://doi.org/10.1186/s12868-019-0524-6>
- Lin X., Ding K., Liu Y., Yan X., Song S., Jiang T. Altered spontaneous activity in anisometropic amblyopia subjects revealed by resting-state fMRI. *PLoS One*. 2012. V. 7. Article e43373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043373>
- Liang M., Xie B., Yang H. Distinct patterns of spontaneous brain activity between children and adults with anisometropic amblyopia: a resting-state fMRI study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016. V. 254. P. 569—576 <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3117-9>
- Lv B., He H., Li X., Zhang Z., Huang W., Li M., Lu G. Structural and functional deficits in human amblyopia. *Neurosci Lett*. 2008. V. 437(1). P. 5—9.
- Mendola J. D., Ian P. Conner I. P., Roy A., Chan S. — T., Schwartz T. L., Odom J. V., Kenneth K., Kwong K. K. Voxel-Based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Human Brain Mapping*. 2005. V. 25(2). P. 222—236. <https://doi.org/10.1002/hbm.20109>
- Mendola J. D., Lam J., Rosenstein M., Lewis L. B., Shmuel A. Partial correlation analysis reveals abnormal retinotopically organized functional connectivity of visual areas in amblyopia. *Neuroimage Clin*. 2018. V. 18. P. 192—201. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.022>
- Miki A., Liu G. T., Goldsmith Z. G., Liu C. — S.J., Haselgrove J. C. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometric amblyopia demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ophthalmologia*. 2003. V. 217(5). P. 365—369. <https://doi.org/10.1159/000071353>
- Muckli I., Kiess S., Tonhausen W., Singer W., Goebel R., Sireteanu R. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res*. 2006. V. 46(4). P. 506—526. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.10.014>
- Plessen K. J., Hugdahl K., Bansal R., Hao X., Peterson B. S. Sex, age, and cognitive correlates of asymmetries in thickness of the cortical mantle across the life span. *J. Neurosci*. 2014. V. 30; 34(18). P. 6294—6302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3692-13.2014>
- Peng J., Yao F., Li Q., Ge Q., Shi W., Su T., Tang L., Pan Y., Liang R., Zhang L., Shao Y. Alternations of interhemispheric functional connectivity in children with strabismus and amblyopia: a resting-state fMRI study. *Scientific Reports*. 2021. V. 11. P. 15059. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92281-1>
- Ségonne F., Dale A. M., Busa E., Glessner M., Salat D., Hahn H. K., Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004. V. 22(3). P. 1060—1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>. PMID: 15219578
- Shaw P., Lalonde F., Lepage C., Rabin C., Eckstrand K., Sharp W., Greenstein D., Evans A., Giedd J. N., Rapoport J. Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009. V. 66(8). P. 888—896. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.103>
- Spiegel D. P., Byblow W. D., Hess R. F., Thompson B. Anodal transcranial direct current stimulation transiently improves contrast sensitivity and normalizes visual cortex activity in individuals with amblyopia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013. V. 27(8). P. 760—769. <https://doi.org/10.1177/1545968313491006>
- Toosy A. T., Werring D. J., Plant G. T., Bullmore E. T., Miller D. H., Thompson A. J. Asymmetrical activation of human visual cortex demonstrated by functional MRI with monocular stimulation. *Neuroimage*. 2001. V. 14(3). P. 632—641. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0851>
- Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002. V. 15(1). P. 273—289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Wang G., Liu L. Amblyopia: progress and promise of functional magnetic resonance imaging. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023. V. 261(5). P. 1229—1246. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05826-z>
- Wang H., Crewther S. G., Liang M., Laycock R., Yu T., Alexander B. Impaired activation of visual attention network for motion salience is accompanied by reduced functional connectivity between frontal eye fields and visual cortex in strabismic amblyopes. *Front. Hum. Neurosci*. 2017. V. 11. P. 1—13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00195>
- Wang H., Liang M., Crewther S. G., Yin Z., Wang J., Crewther D. P., Yu T. Functional deficits and

- structural changes associated with visual attention network during resting state in adult strabismic and anisotropic amblyopes. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022. V. 16. P. 862703. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.862703>
- Xiao J. X., Xie S., Ye J. T., Liu H. H., Gan X. L., Gong G. L., Jiang X. X. Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel-based morphometry. *Am J. Ophthalmol.* 2007. V. 143(3). P. 489—493. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.039>

Changes in the visual areas of the cerebral cortex in children with left-sided anisometropic amblyopia according to structural MRI and resting-state fMRI

V. V. Gorev¹, A. V. Gorbunov¹, Ya. R. Panikratova², A. S. Tomyshev², I. E. Hatsenko^{1,*}, N. N. Kuleshov¹, J. M. Salmasi³, K. A. Hasanova¹, L. M. Balashova⁴, E. I. Lobanova³, I. S. Lebedeva²

¹Morozov Children Clinical Hospital,
119049, Moscow, 4-i Dobryninsky lane, 1/9, Russia;

²Mental Health Research Center,
115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University,
117997, Moscow, Ostrovityanova street, 1, Russia;

⁴Noncommercial partnership «International scientific and practical center for tissue proliferation»,
119034, Moscow, Prechistenka street, 29/14, Russia

*E-mail: 14—06—60@mail.ru

Thanks to the development of structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) methods, in recent decades there has been a lot of research aimed at elucidating brain abnormalities caused by amblyopia. In the cases of this prevalent visual disorder, the anomalies causing decreased visual acuity and other visual disabilities cannot be determined by standard ophthalmologic examination. Since there are several types of this disorder that are fundamentally different in etiology, it is natural to suggest the presence of different types of corresponding brain abnormalities. In this regard, before obtaining a general picture of the pathogenesis of amblyopia, studies conducted on groups of specially selected similar patients are very important. This paper presents the results of a study of school-age children with left-sided anisometropic amblyopia. In the patients investigated, MRI data revealed interhemispheric differences in the thickness of the lateral occipital cortex, and resting-state fMRI revealed interhemispheric differences in the local coherence of the hemodynamic signal within 17 Brodmann area and in the functional connectivity between 17 and 18+19 Brodmann areas. The data obtained contribute to the creation of a general MRI database on the pathophysiology of amblyopia, help clarify some controversial issues and indicate the advisability of using resting-state fMRI in ophthalmology.

Key words: visual system, anisometropic amblyopia, MRI, resting-state fMRI, interhemispheric differences

REFERENCES

- Alekseenko S. V., Shkorbatova P. Yu. *Deprivacionnaya I disbinokulyarnaya ambliopiya: narusheniya v genikulo-korkovyh zritel'nyh putyah* [Deprivation and dysbinocular amblyopia: disorders in the geniculocortical visual pathways]. *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine], 2015. № 36. P. 97—100 (in Russian).
- Alekseenko S. V., Shkorbatova P. Yu. *Dinamika razvitiya anomalij v podkorkovom zritel'nom centre golovnog mozga pri rannem narushenii binokulyarnogo opyta* [The time course of abnormalities in the brain subcortical visual centre following early impairment of binocular experience] *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2016. V. 44. № 3. P. 351—357 (in Russian).
- Kononova N. E., Somov E. E. *Ambliopiya I svyazannye s nej problem.* [Amblyopia and related problems] *Pediatrician*. 2018. V. 9. № 1. P. 29—36.
- Lebedeva I. S., Hacenko I. E., Sturov N. V., Guseva M. R., Lobanova I. V., Vyhrystyuk O. F., Kyun Yu. A., Tomyshev A. S. *Strukturnye osobennosti golovnog mozga rebenka pri odnostoronnej ambliopii: MRT-issledovanie* [Structural features of the child's brain with unilateral amblyopia: a MRI study]. *Zhurnal nevrologii I psichiatrii im S. S. Korsakova* [S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2018. № 2. P. 69—74 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185269>
- Matrosova Yu. V. *Etiopatogenez, klinikai metody lecheniya ambliopii* [Etiopathogenesis, clinical picture and methods of treatment of patients with amblyopia]. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology*. Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina. 2012. V. 10. № 3. P. 193—202 (in Russian).
- Neroev V. V., Zueva M. V., Maglakelidze N. M. *Patofiziologiya ambliopii: lateral'noe kolenchatoe telo I zritel'naya kora* [Pathophysiology of amblyopia: lateral geniculate body and visual cortex]. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015. № 1. P. 81—89 (in Russian).
- Somov E. E., Kononova N. E. *K voprosu ob ambliopii, eyo zakonomernostyah I lechenii* [On the issue of amblyopia, its patterns and treatment]. *Russian ophthalmology of children*. 2021. № 2. P. 15—21 (in Russian).
- Hacenko I. E., Rozhkova G. I., Gracheva M. A. *Patogenez I opisaniya ambliopii. Chast' 1. Prichiny evolyucii predstavlenij* [Pathogenesis and descriptions of amblyopia. Part 1. Reasons for evolution of concepts]. *Russian ophthalmology of children*. 2023a. № 3. P. 37—47 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-37-47>
- Hacenko I. E., Rozhkova G. I., Gracheva M. A. *Patogenez I opisaniya ambliopii. Chast' 2. Analiz opredelenij* [Pathogenesis and descriptions of amblyopia. Part 2. Analysis of definitions]. *Russian ophthalmology of children*. 2023b. № 3. P. 48—54 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-48-54>
- Barnes G. R., Hess R. F., Dumoulin S. O., Achtman R. L., Pike G. B. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J. Physiol (Lond.)*. 2001. V. 533. P. 281—297.
- Barnes G. R., Li X., Thompson B., Singh K. D., Dumoulin S. O., Hess R. F. Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010. V. 51(3). P. 1432—1438. <https://doi.org/10.1167/iov.09-3931>
- Birch E. E. Amblyopia and binocular vision. *Prog Retin Eye Res*. 2013. 33. P. 67—84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.11.001. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23201436; PMCID: PMC3577063.
- Brown H. D. H., Woodall R. E., Ritching R. E., Baseler H. F., Morland A. B. Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2016. V. 36. P. 240—265. <https://doi.org/10.1111/opo.12293>
- Dale A. M., Fischl B., Sereno M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999 V. 9(2). P. 179—194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Dai P., Zhang J., Wu J., Chen Z., Zou B., Wu Y., Wei X., Xiao M. Altered spontaneous brain activity of children with unilateral amblyopia: A resting state fMRI study. *Neural Plasticity*. 2019. V. 2019. P. 1—10. <https://doi.org/10.1155/2019/3681430>
- Desikan R. S., Segonne F., Fischl B., Quinn B. T., Dickerson B. C., Blacker D., Buckner R. L., Dale A. M., Maguire R. P., Hyman B. T., Albert M. S., Killiany R. J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006. V. 31(3). P. 968—980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Du H., Xie B., Yu Q., Wang J. Occipital lobe's cortical thinning in ametropic amblyopia. *Magn Reson Imaging*. 2009. V. 27(5). P. 637—640.
- Fischl B., Sereno M. I., Dale A. M. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999 V. 9(2). P. 195—207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fischl B., Salat D. H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B., Dale A. M. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002. V. 33(3). P. 341—355. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x)
- Fischl B., Rajendran N., Busa E., Augustinack J., Hinds O., Yeo B. T., Mohlberg H., Amunts K., Zilles K. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex*. 2008. V. 18(8).

- P. 1973—1980. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm225>
- Hess R. F., Thompson B., Gole G., Mullen K. T. Deficient response from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *The European Journal of Neuroscience*. 2009. V. 29(5). P. 1064—1070. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06650.x>
- Hess R. F. The contrast dependence of the cortical fMRI deficit in amblyopia: a selective loss at higher contrasts. *Hum. Brain Mapp.* 2010. V. 31(8). P. 1233—1248. <https://doi.org/doi:10.1002/hbm.20931>
- Hinds O. P., Rajendran N., Polimeni J. R., Augustinack J. C., Wiggins G., Wald L. L., Diana Rosas H., Potthast A., Schwartz E. L., Fischl B. Accurate prediction of V1 location from cortical folds in a surface coordinate system. *Neuroimage*. 2008. V. 15;39(4). P. 1585—1599. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.033>
- Joly O., Franko E. Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: a review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2014. V. 8(62). P. 1—10. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00062>
- Levi D. M. Rethinking amblyopia 2020. *Vision Res.* 2020. V. 176. P. 118—129. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2020.07.014>
- Liang M., Xiao H., Xie B., Yin X., Wang J., Yang H. Morphologic changes in the visual cortex of patients with anisometropic amblyopia: a surface-based morphometry study. *BMC Neurosci.* 2019. V. 20(39). P. 1—7. <https://doi.org/10.1186/s12868-019-0524-6>
- Lin X., Ding K., Liu Y., Yan X., Song S., Jiang T. Altered spontaneous activity in anisometropic amblyopia subjects revealed by resting-state FMRI. *PLoS One*. 2012. V. 7(8). Article e43373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043373>
- Liang, M., Xie, B., Yang, H. *et al.* Distinct patterns of spontaneous brain activity between children and adults with anisometropic amblyopia: a resting-state fMRI study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016. V. 254. P. 569—576 <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3117-9>
- Lv B., He H., Li X., Zhang Z., Huang W., Li M., Lu G. Structural and functional deficits in human amblyopia. *Neurosci Lett.* 2008. V. 437(1). P. 5—9.
- Mendola J. D., Ian P. Conner I. P., Roy A., Chan S-T., Schwartz T. L., Odom J. V., and Kenneth K. Kwong K. K. Voxel-Based Analysis of MRI Detects Abnormal Visual Cortex in Children and Adults with Amblyopia. *Human Brain Mapping*. 2005. V. 25(2). P. 222—236. <https://doi.org/10.1002/hbm.20109>
- Mendola J. D., Lam J., Rosenstein M., Lewis L. B., Shmuel A. Partial correlation analysis reveals abnormal retinotopically organized functional connectivity of visual areas in amblyopia. *Neuroimage Clin.* 2018. V. 18. P. 192—201. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.022>
- Miki A., Liu G. T., Goldsmith Z. G., Liu C. — S.J., Haselgrove J. C. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometric amblyopia demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ophthalmologia*. 2003. V. 217(5). P. 365—369. <https://doi.org/10.1159/000071353>
- Muckli I., Kiess S., Tonhausen W., Singer W., Goebel R., Sireteanu R. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res.* 2006. V. 46(4). P. 506—526. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.10.014>
- Plessen K. J., Hugdahl K., Bansal R., Hao X., Peterson B. S. Sex, age, and cognitive correlates of asymmetries in thickness of the cortical mantle across the life span. *J. Neurosci.* 2014. V. 30;34(18). P. 6294—6302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3692-13.2014>
- Peng, J., Yao, F., Li Q., Ge Q., Shi W., Su T., Tang L., Pan Y., Liang R., Zhang L., Shao Y. Alternations of interhemispheric functional connectivity in children with strabismus and amblyopia: a resting-state fMRI study. *Scientific Reports*. 2021. V. 11, 15059. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92281-1>
- Ségonne F., Dale A. M., Busa E., Glessner M., Salat D., Hahn H. K., Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004. V. 22(3). P. 1060—1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>. PMID: 15219578
- Shaw P., Lalonde F., Lepage C., Rabin C., Eckstrand K., Sharp W., Greenstein D., Evans A., Giedd J. N., Rapoport J. Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009. V.66(8). P. 888—896. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.103>
- Spiegel D. P., Byblow W. D., Hess R. F., Thompson B. Anodal transcranial direct current stimulation transiently improves contrast sensitivity and normalizes visual cortex activity in individuals with amblyopia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013. V. 27(8). P. 760—769. <https://doi.org/10.1177/1545968313491006>
- Toosy A. T., Werring D. J., Plant G. T., Bullmore E. T., Miller D. H., Thompson A. J. Asymmetrical activation of human visual cortex demonstrated by functional MRI with monocular stimulation. *Neuroimage*. 2001. V. 14(3) P. 632—641. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0851>
- Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002. V. 15(1). P. 273—289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>

- Wang G., Liu L. Amblyopia: progress and promise of functional magnetic resonance imaging. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023. V. 261(5). P. 1229–1246. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05826-z>
- Wang H., Crewther S. G., Liang M., Laycock R., Yu T., Alexander B. et al. Impaired activation of visual attention network for motion salience is accompanied by reduced functional connectivity between frontal eye fields and visual cortex in strabismic amblyopes. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017. V. 11(195). P. 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00195>
- Wang H., Liang M., Crewther S. G., Yin Z., Wang J., Crewther D. P., Yu T. Functional deficits and structural changes associated with visual attention network during resting state in adult strabismic and anisotropic amblyopes. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022. V. 16. 862703. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.862703>
- Xiao J. X., Xie S., Ye J. T., Liu H. H., Gan X. L., Gong G. L., Jiang X. X. Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel-based morphometry. *Am. J. Ophthalmol.* 2007. V. 143(3). P. 489–493. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.039>