

УДК: 617.751.6

Салманова С.З.

АМБЛИОПИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан, AZ1114, ул. Джавадхана 32/15

РЕЗЮМЕ

Амблиопия – это распространенное расстройство восприятия, вызванное аномальным зрительным восприятием на этапах развития. Достаточно подробно в литературе описаны клиническая картина и нарушения зрения, связанные с амблиопией. Однако, о влиянии амблиопии на центральную нервную систему (ЦНС) известно меньше. Так как раньше открытия в нейропатологии амблиопии были основаны на данных исследований животных моделей и посмертных исследованиях на людях, последние достижения в области неинвазивной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили изучить эффект амблиопии *in vivo*. Мы просматриваем последние исследования сетчатки и нейровизуализации. Клиническая визуализация дает некоторые доказательства аномалий сетчатки и зрительного нерва, хотя общая картина остается неубедительной. Исследования нейровизуализации показывают более четкие изменения как в структуре, так и в функции зрительных путей. В зрительных нервах, зрительных путях и оптическом излучении у людей с амблиопией целостность белого вещества снижена. В латеральных колленчатых телах уменьшается объем серого вещества и снижается невральная активность. Сниженные реакции также наблюдаются в амблиопичной первичной коре головного мозга и экстрастриарных областях. В целом, амблиопия влияет на структуры и функции на нескольких участках визуальной иерархии. Более того, есть доказательство, что влияние амблиопии на ЦНС зависит от ее этиологии, с разными моделями результатов страбизмической и анизометропической амблиопии. Чтобы выяснить влияние амблиопии на ЦНС следует использовать одновременный сбор данных о сетчатке, нервной системе и восприятии. Такой подход поможет отличить причину и следствие нарушений амблиопии, отделить влияние амблиопии от других наслоенных состояний и определить значение этиологии амблиопии для конкретных невральных и перцептивных нарушений.

Ключевые слова: амблиопия, центральная нервная система, нейропластичность, нейровизуализация, косоглазие, анизометропия

Salmanova S.Z.

AMBLİYOPIYA – PROBLEMƏ MÜASİR BAXIŞ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

XÜLASƏ

Ambliopiya - inkişaf zamanı anormal görmə nəticəsində yaranan geniş yayılmış qavrayış pozğunluğudur. Ambliopiya ilə əlaqədar klinik əlamətlər və görmə pozğunluğu ədəbiyyatda kifayət qədər geniş təsvir edilmişdir. Lakin, ambliopiyanın mərkəzi sinir sisteminə (MSS) təsiri haqda məlumat azdır. Əvvəl ambliopiyanın neyropatofiziologiyasında kəşflər heyvan modelləri və insanın ölümdən sonrakı araşdırmalarından əldə edilmiş məlumatlara əsaslanırdırsa, qeyri-invaziv maqnit rezonans

tomoqrafiya (MRT) sahəsində son nailiyyətlər, ambliopiyanın in vivo təsirini öyrənməyə imkan verir. Ambliopiyanın MSS-nə struktur və funksional təsirlərini təsdiq edən tor qişa və neyrovizualizasiyaya dair tədqiqatları nəzərdən keçiririk. Kliniki vizualizasiya tor qişa və optik sinir anomaliyaları haqda bəzi dəlillər verməsinə baxmayaraq, ümumi klinik şəkli qeyri-inandırıcı qalır. Görmə yollarının neyrovizualizasiyası tədqiqatları həm struktur, həm də funksional dəyişiklikləri daha aydın göstərir. Ambliopiyası olan insanlarda optik sinirlərdə, görmə yollarında və optik şüalanmada ağ maddənin bütövlüyü azalmış olur. Lateral dizəbənzər cisimlərdə boz maddənin həcmi azalır və nevrал aktivlik zəifləyir. Reaksiyaların azalması həmçinin ambliopik birincili beyin qabığı və ekstrastriar nahiyələrdə də müşahidə olunur. Ümumiyyətlə, ambliopiya vizual iyerarxiyadakı bir neçə sahələrində strukturlara və funksiyalara təsir edir. Üstəlik, müxtəlif nəticə modelləri ilə strabizmik və anizometropik ambliopiyanın MSS-nə təsiri onun etiologiyasından asılı olduğu haqda dəlillər mövcuddur. Ambliopiyanın MSS-nə təsirini araşdırmaq üçün tor qişa, sinir sistemi və qavranma qabiliyyəti haqda eynivaxtlı məlumatın toplanması lazımdır. Belə yanaşma ambliopiya pozğunluqlarının səbəblərini və nəticələrini fərqləndirmək, ambliopiyanın təsirini digər təbəqəli vəziyyətlərdən ayırmaq və ambliopiyanın etiologiyasının konkret nevrал və qavrayış pozğunluqları üçün əhəmiyyətini müəyyən etməyə köməklik edəcək.

Açar sözlər: *ambliopiya, mərkəzi sinir sistemi, neyroplastiklik, neyrovizualizasiya, çəpğözlük, anizometripiya*

Salmanova S.Z.

AMBLYOPIA – A MODERN VIEW OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

SUMMARY

Amblyopia is a common perception disorder caused by abnormal vision during development. The clinical picture and visual impairment associated with amblyopia are described in sufficient detail in the literature. However, less is known about the effects of amblyopia on the central nervous system (CNS). Earlier insights in the neuropathophysiology of amblyopia were based on data from animal models and postmortem human studies, recent advances in non-invasive magnetic resonance imaging have facilitated studies on amblyopia's effect in vivo. We are reviewing the latest retinal and neuroimaging research. Clinical imaging provides some evidence for retina and optic nerve abnormalities, though the overall picture remains inconclusive. Neuroimaging studies show clearer changes in both structure and function of the visual pathways. In the optic nerves, optic tracts and optic radiation in people with amblyopia, the integrity of the white matter is reduced. In the lateral geniculate bodies, the volume of gray matter and neural activity decreases. Reduced responses are also seen in the amblyopic primary cerebral cortex and extrastriate areas. Amblyopia affects structures and functions at several sites in the visual hierarchy. There is evidence that the effect of amblyopia on the CNS system depends on its etiology, with different patterns of outcomes for strabismic and anisometropic amblyopia. Simultaneous collection of retinal, neural and perceptual measures should be used to determine the effect of amblyopia on the CNS. Such approach will help distinguish the cause and effect of amblyopic impairments, separate its effect from other layered conditions, and identify the importance of amblyopic etiology to specific neural and perceptual deficits.

Key words: *amblyopia, central nervous system, neuroplasticity; neuroimaging, strabismus, anisometropia*

Амблиопия вызвана недостаточным или недостаточно-скоординированным ретинальным восприятием в детстве. Она характеризуется унилатеральной, или менее часто, билатеральной редукцией наилучшей возможной скорректированной остроты зрения. Распространенность амблиопии в Северной Америке составляет 1-4% [1, 2]. и 2% глобально [3]. Это наиболее распространенная причина потери зрения у детей [4].

В то время, как амблиопия вызывается аномальным восприятием сетчатки в детстве, основной нейронный дефицит обнаруживается в ЦНС. Хроническое аномальное зрительное восприятие сетчатки ведет к траектории атипичного развития, что отражается как в структурных, так и функциональных аномалиях ЦНС.

Исторически, многое из того, что мы знаем о влиянии амблиопии на ЦНС, основано на моделях животных и гистологии вскрытия трупов. Однако, неинвазивные методы магнитно-резонансной томографии стали доступны для изучения влияния амблиопии на микроструктуру и функцию зрительной системы человека *in vivo*.

Здесь мы рассматриваем последние исследования нейровизуализации, что документируют влияние амблиопии на ЦНС. Мы делаем вывод, что будущие работы должны учитывать этиологию при рассмотрении влияния амблиопии на ЦНС.

Поведенческие реакции

Так как амблиопия клинически определяется как двустороннее понижение остроты зрения между глазами, она влияет на зрительную функцию намного шире. Дефицит варьирует от снижения устойчивости фиксации до снижения пространственного зрения [5], также контрастной чувствительности [6], через нарушения формы [7,8], восприятие движения [9] и глубины [5, 10]. Некоторые исследования даже сообщили о негативном влиянии на чтение [11–13].

Эффекты не являются исключением для глаза с амблиопией. Неамблиопичный (парный) глаз активно подавляет ввод от амблиопичного глаза [14,15], и есть умеренный дефицит пространственной, позиционной и двигательной чувствительности в парном глазу [15,16].

Амблиопия может быть вызвана рядом аномалий [1, 17], наиболее распространены косоглазие и анизометропия [18]. Хотя амблиопия может иметь и другие причины, такие как депривация, мы ограничиваем обсуждение этих других типов, потому что мало исследований на людях было проведено на их перцептивные и нейронные корреляты.

Важно отметить, что точная картина дефицита восприятия по-видимому, отличается в зависимости от этиологии. При анизометропической амблиопии бинокулярная функция скорее сохранится. В частности, стереозрение и бинокулярная чувствительность к движению обычно меньше страдает и может улучшиться при лечении [16, 19]. Кроме того, анизометропическая амблиопия ассоциируется с большей стабильностью фиксации [20]

С другой стороны, при страбизмической амблиопии часто отсутствует умеренное стереозрение, даже если острота зрения улучшилась после лечения [16, 21]. Однако контрастная чувствительность с большей вероятностью сохранится [19], что может свидетельствовать о том, что люди со страбизмической амблиопией лучше сохраняют монокулярную пространственную разрешающую способность за счет сниженной бинокулярности.

В заключение, широкое влияние амблиопии на зрение указывает на множественные нейронные нарушения на нескольких этапах визуальной иерархии. Более того, различная этиология амблиопии может быть связана с частично недопустимыми невральными аномалиями.

Влияние амблиопии на ЦНС: Классический взгляд

Наибольшая часть наших знаний о влиянии нейродегенеративного влияния аномального зрительного восприятия основана на исследованиях на животных. Исследование по влиянию депривационной амблиопии у кошек показало, что длительное закрытие глаза путем наложения швов на веки в течение так называемого “критического периода” в раннем возрасте (от 4 недель

до примерно 3 месяцев) приводит к значительным структурным и функциональным изменениям, как в латеральных колленчатых телах (ЛКТ), так и в стриарной коре головного мозга, обычно называемой первичной зрительной корой, или V1 у людей [22].

Зрительная система очень чувствительна в этот критический период, и всего несколько дней бинокулярной депривации достаточно, чтобы значительно нарушить невральное развитие. В ЛКТ клетки, реагирующие на закрытый глаз, были заметно меньше, чем клетки открытого глаза.

В стриарной коре прямые электрофизиологические записи показали, что количество бинокулярно чувствительных клеток значительно уменьшилось.

Более того, даже если бинокулярное зрительное восприятие было восстановлено после продолжительной депривации (3 месяца), эти физиологические изменения были в основном безвозвратны. Таким образом, т.к. зрительная система весьма пластична в раннем развитии, в отсутствие своевременного вмешательства эти ранние структурные изменения становятся перманентными.

У обезьяны-макаки монокулярная депривация в критический период значительно нарушила развитие типичных столбцов окулярного доминирования в стриарной коре головного мозга [23]. Для оценки возможности выздоровления от этой депривации, подгруппе животных были наложены обратные швы, т.е. глаз со швами открывали, а ранее открытый глаз закрывали швом. Когда этот обратный шов был сделан в возрасте около шести недель от роду, было возможно некоторое восстановление нормальной окулярной доминантной структуры столбца. Однако, когда обратный шов был наложен позже, в 1 год, не было какого-либо физиологического восстановления, снова иллюстрируя уменьшенную пластичность после раннего развития.

В дополнение к более тяжелому случаю полной монокулярной депривации методом зашивания век, нарушенное зрительное восприятие также было изучено у кошек с искусственным косоглазием или индуцированной анизометропией. Такие животные обычно демонстрируют уменьшенное количество бинокулярно чувствительных клеток в ранней зрительной коре [24] и измененную чувствительность к пространственной частоте [25].

Как и в более ранних исследованиях депривации, эти физиологические эффекты зависят от возраста, так что аномальное зрительное восприятие на ранних стадиях (в первые 3 месяца жизни) приводил к длительным структурным изменениям, причем наибольшие эффекты возникали в результате индуцированного косоглазия между 4 и 7 неделями [26]. Такая картина результатов была также обнаружена в более поздних исследованиях с нечеловеческими приматами [24].

Ранние нейроанатомические и электрофизиологические исследования нарушенного зрительного восприятия на животных моделях привели к клиническому пониманию амблиопии у людей.

В то время как эти исследования на животных дали убедительные предварительные доказательства основной этиологии амблиопии и других нарушений нейродинамического развития, характеристика изменений центральной нервной системы, вызванных амблиопией у людей, оставалась неточной. Однако появление передовых функциональных и структурных методов нейровизуализации *in vivo* дало возможность более подробно охарактеризовать нейронное воздействие этих расстройств на человека.

Влияние амблиопии на ЦНС: Исследования на людях

Зависимость от неинвазивных методов традиционно лимитировало изучение нейронных аномалий при амблиопии человека ретинальными и посмертными исследованиями. Структурная целостность на самых передних зрительных путях (т. е. сетчатки и головки зрительного нерва) может быть оценена с помощью стандартных клинических методов, таких как визуализация

глазного дна и оптическая когерентная томография (ОКТ). Функциональная целостность традиционно определялась с помощью электроретинографии (ЭРГ) сетчатки и зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП) в структурах мозга, которые близки к черепу.

Однако в последние десятилетия успехи методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили более точно *in vivo* оценить структуру и функции мозга позади сетчатки. Функциональная целостность может быть оценена с помощью функциональной МРТ (fMPT), при которой оценивается нейронная активность на основе метаболической потребности с помощью сигналов, зависящих от уровня кислорода в крови (BOLD) [27]. Структурную целостность можно оценить с помощью воксельной морфометрии (VBM) или диффузионной МРТ (dMPT). VBM основан на различиях интенсивности МРТ, производимых различными видами мозговой ткани, и может оценивать местный серый и объем белого вещества. Диффузионная МРТ измеряет диффузию молекул воды в тканях, позволяя идентифицировать пути белого вещества в мозге и оценить их структурную целостность.

Аномальная траектория развития может снизить структурную целостность ткани белого вещества двумя способами. Он может уменьшить локальную плотность ткани, приводя к большей диффузии воды, или он может увеличить локальную дезорганизацию ткани, приводя к более равномерной диффузии. Эти свойства отражаются в двух основных измерениях dMRI: средней диффузии (MD) и фракционной анизотропии (FA). MD отражает общую диффузионность, так что большие значения указывают на более низкую плотность белого вещества. FA отражает направленную диффузию, где большие значения указывают на большую направленность белого вещества. В общем, снижение целостности белого вещества (о чем свидетельствует увеличение MD и/или снижение FA) можно рассматривать в терминах снижения организации волокон, снижение миелинизации и дегенерация путей белого вещества [28].

Если рассматривать амблиопию как единичное расстройство со сниженной остротой зрения в качестве первичного поведенческого дефицита, то можно ожидать нейронное нарушение, изолированного в одном невральном участке. Однако, как обсуждалось ранее, амблиопия связана с множественными нарушениями поведения, которые, по-видимому, в некоторой степени зависят от этиологии. По сравнению с экспериментальными манипуляциями на животных моделях, наблюдательный характер исследования амблиопии человека делает его более сложным для различения причины и следствия этих дефицитов. Однако, как мы видим ниже, паттерн поведенческих дефицитов отражается на нейронных нарушениях в различных участках зрительного пути. Основные выводы обобщены на рис. 1.

Передние зрительные пути

Сетчатка и диск зрительного нерва

Данные о структурных различиях на уровне сетчатки и зрительного нерва неоднозначны. Некоторые исследования сообщили о значительных различиях в толщине слоя нервных волокон макулы и сетчатки [29-32]. Однако другие не сообщили о значительных различиях в сетчатке [33-35]. Ранний метаанализ показал увеличение толщины макулы при амблиопии сетчатки [36]. Однако недавний всесторонний обзор результатов ОКТ при амблиопии пришел к выводу, что доказательства изменений макулы и RNFL при амблиопии остаются неоднозначными [37]. Данные об изменениях диска зрительного нерва аналогично неоднозначны, причем некоторые из исследований демонстрируют снижение отношения экскавации к диску амблиопичного и парных глаз [32], в то время как другие сообщают об отсутствии разницы [38, 39].

Второй фактор, который может способствовать смешанной структуре результатов, основанных на этиологии специфически, заключается в том, что косоглазие и анизометропия часто встречаются одновременно. Такие смешанные случаи вполне могут быть ошибочно классифицированы как исключительно косоглазие или анизометропия, что еще больше усложняет нашу способность изолировать показатели сетчатки, связанные с любой этиологией.

Третьим осложнением в оценке нарушений сетчатки, связанных с амблиопией, является вопрос о причине и следствии. Нарушения сетчатки могут быть либо причиной амблиопии, либо, наоборот, результатом компенсаторных механизмов, обусловленных нейронными нарушениями далее по пути обработки зрительной информации, которые могут, например, вызывать аномальные движения глаз. Задержка саккад, отсутствие плавных движений и неточное движение вергенции были зарегистрированы как в глазах с амблиопией, так и в их парных глазах без амблиопии [11,16]. Амблиопичные глаза имеют плохую стабильность фиксации, но другие неамблиопичные глаза, по-видимому, сохраняют эту способность [16, 44, 45]. Аккомодация также менее точна в глазах с амблиопией, чем в парных глазах [16].

В заключение следует отметить, что точная взаимосвязь между амблиопией и ретинальной структурой и функцией остается неясной. В некоторых исследованиях было получено доказательство утолщения RNFL в амблиопичных глазах, но общая картина результатов остается неубедительной. Хотя вполне возможно, что определенные изменения сетчатки связаны с амблиопией, неясно, какую патологическую роль могут играть эти изменения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, играют ли изменения сетчатки какую-либо причинную роль в прогрессировании заболевания и были ли изменения, отмеченные в предыдущих исследованиях, просто идиопатическими или частью несвязанной с ними глазной патологии.

Зрительный нерв, зрительная хиазма и зрительный тракт

В то время как исследования структуры сетчатки могут опираться на методы визуализации, выполняемые в клинике (ОКТ, фотография глазного дна и т.д.), оценка *in vivo in vivo* последующих подкорковых стадий зрительного пути требует других методов, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ). Относительно немного исследований изучали структурную целостность зрительного нерва, зрительной хиазмы и зрительного тракта при амблиопии, поскольку они представляют собой небольшие структуры, расположенные рядом с носовой полостью, что искажает сигналы МРТ. Однако, немногочисленные существующие исследования предоставляют доказательства структурных аномалий белого вещества в этих передних частях зрительного пути.

По сравнению с контрольными группами с нормальным зрением фракционная анизотропия (ФА) в зрительных нервах и зрительных трактах амблиопов снижена (в среднем для обоих полушарий), что указывает на снижение структурной целостности [46]. Также следует отметить наличие структурных изменений в зрительном тракте [46]. ФА снижается в зрительных трактах пациентов с амблиопией по сравнению с контролем, аналогично снижению ФА, отмеченному при амблиопии зрительных нервов. Учитывая хорошо установленные структурные аномалии ЛГНС при амблиопиях (и частичные доказательства наличия ретинальных изменения), вполне разумно, что структурные изменения будут происходить и в передних путях белого вещества.

Gümüstas, et al. использовали dMRI с вручную нарисованными интересующими областями для выборки измерений диффузии, представляющие интерес от прехиазмальных и хиазмальных отделов зрительного пути у унилатеральных и билатеральных амблиопов [47]. Подобно данным Allen et al. [46], в группе односторонней амблиопии, они отметили снижение ФА в прехиазмальной части пораженных и парных зрительных нервов, а также увеличение среднего коэффициента диффузии в парных зрительных нервах по сравнению с контролем. Интересно, что они не обнаружили каких-либо существенных различий в МД или ФА в прехиазмальных или хиазмальных областях зрительных нервов билатеральных амблиопов. Причина такого расхождения

в структурных изменениях передних зрительных путей односторонних и билатеральных амблиопий неясна. Возможно, что лежащая в основе патология отличается и что структурные изменения, отмеченные в односторонней группе (и в популяции пациентов, изученных Allen et al. [46]), обусловлены различием восприятия сетчатки между двумя глазами по сравнению с двусторонней амблиопией, где острота зрения на обоих глазах низкая.

Латеральное колленчатое тело (LGN)

Изменения как микроструктуры, так и функции ЛКТ – это хорошо-документированный признак патологии амблиопии на животных моделях. Слои ЛГН, получающие информацию от пораженного глаза, показывают гистологическую аномалию [48]. Аналогичные структурные изменения были обнаружены и у людей. Два посмертных вскрытия человеческого мозга у лиц с подтвержденным косоглазием и анизотропической амблиопией отметили уменьшение размеров клеток в парвоцеллюлярных слоях ЛКТ, иннервируемых сенсорными афферентами амблиопичного глаза.

Несмотря на то, что пространственное разрешение МРТ недостаточно для прямого взаимодействия отдельных слоев ЛКТ, этого достаточно для выявления грубых различий между пациентами и контрольной группой. Соответственно, структурная нейровизуализация *in vivo* показала снижение в объеме серого вещества (GM) ЛКТ у амблиопичных пациентов по сравнению с нормально видящими контрольными испытуемыми [49].

Когда дело доходит до функциональных свойств ЛКТ, исследования на животных указывают на снижение реакции на высоких пространственных частотах в ЛКТ [50]. Однако другие предполагают, что функция ЛКТ сохраняется [51].

Несколько исследований на людях оценили нейронную активацию с помощью fMPT (Functional magnetic resonance imaging or functional MRI (fMRI)), отмечая снижение реакций у амблиопов по сравнению с контрольной группой. Hess et al. исследуя BOLD-реакции (blood-oxygen-level dependent (BOLD)) в когорте из шести амблиопий с различной этиологией (анизотропическая, страбизмическая и депривационная амблиопия) обнаружили двусторонне сниженную активацию BOLD в ЛКТ при предъявлении стимулов пациенту с амблиопического глаза по сравнению с парными глазами [52]. Случай описывает одного пациента с анизотропической амблиопией, у которого обнаружилась отсутствующая активация ЛКТ при предъявлении стимулов амблиопическому глазу по сравнению с парным глазом [53].

В заключение следует отметить, что изменения микроструктуры и функции ЛКТ на животных моделях, по-видимому, отражаются у людей, о чем свидетельствуют как посмертные вскрытия, так и исследования структурной нейровизуализации *in vivo*. Хотя функциональное воздействие этих очевидных структурных изменений не так хорошо охарактеризовано, исследования fMPT человека предоставляют доказательства нарушения функциональной активации в ответ на воздействие амблиопичного глаза. Однако точная характеристика этих функциональных нарушений, относящихся к подтипу амблиопии, в настоящее время отсутствует и остается важным направлением для будущих исследований.

Зрительная лучистость

Есть также заметные изменения в структуре белого вещества зрительной лучистости, основных зрительных путях, соединяющих ЛКТ с первичной зрительной корой (V1). В целом структурная целостность зрительной лучистости, по-видимому, снижена по сравнению с таковыми у контрольных субъектов, о чем свидетельствуют изменения среднего коэффициента диффузии (СД) и фракционной анизотропии (ФА). Allen et al. сообщали о значительном увеличении СД в зрительной лучистости (усредненных по обоим полушариям) амблиопов по сравнению с контрольной группой [46, 54]. В других исследованиях отмечали двустороннее ФА снижение в зрительной лучистости по сравнению с контрольной группой [55, 56]. Duan, et al. сообщили

об увеличении СД в зрительной лучистости; однако их результаты были специфичными для полушария, со значительным увеличением в левой зрительной лучистости, но не в правой зрительной лучистости [57]. Li, et al. сообщалось о снижении ФА в зрительной лучистости, однако их эффекты были ограничены правой, а не левой зрительной лучистостью [58].

Первичная зрительная кора

В ряде исследований изучили структурно-функциональные изменения первичной зрительной коры (V1) как результат амблиопии. Структурно, амблиопия связана с уменьшением объема серого вещества в V1 [59]. Функционально, зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) демонстрируют уменьшение амплитуды ответа и увеличение латентности. Аналогично, у людей fMPT продемонстрировала снижение активации в V1 [60-62], а также увеличение размера рецептивного поля, что может отражать либо потерю пространственного разрешения, либо снижение пространственной организации [63].

Кортико-корковые проекции

Структурные изменения были обнаружены в более крупных кортико-корковых проекциях, включая увеличенный средний коэффициент диффузии в левом нижнем продольном пучке уступает (ЛНПП), главном пути, соединяющем затылочную кору (стриарные и экстрастриарные области) с передней височной корой [57]. В этой работе описываются структурные подобные изменения в правом вертикальном затылочном пучке (ВЗП), малоизвестный (или недостаточно изученный) путь, соединяющий дорсальную и вентральную затылочную кору [64, 65]. Li et al., обнаружили структурные изменения (пониженную ФА) в левом НПП, а также в правом верхнем продольном пучке (ВПП) [58] – большом пути, который соединяет части лобных, теменных, затылочных и височных кор [66, 67].

Однако исследование показало, что проекции подкорковых (таламических) структур непосредственно на экстрастриарные области могут также быть затронуты. Средняя диффузия повышается в пути, соединяющем ЛКТ и пульвинарное ядро таламуса к экстрастриарной области hMT+ у амблиопов по сравнению с контролем [54]. Однако, учитывая близость этого пути к зрительной лучистости, следует проявлять осторожность при интерпретации этого результата.

Структурные изменения белого вещества (БВ) также были обнаружены в нейронных путях, типично не связанных со зрительной функцией, включая переднее мозолистое тело (ПМТ) [57]. Однако, нужно заметить, что DeMorsier синдром (септооптическая дисплазия) часто включает в себя как аномалии мозолистого тела, так и гипоплазию зрительного нерва [68]. Следовательно, возможно, что эта специфическая черта является результатом несвязанного расстройства с неврологическими особенностями и особенностями зрительного нерва, а не структурное изменение в результате истинной амблиопии.

Экстрастриарная кора

Также поражаются корковые области за пределами первичной зрительной коры. Функциональная активность, измеренная BOLD на fMPT, снижается в областях V2, V3, Vp и V3a в головном мозге амблиопов (когда стимулы предъявляются амблиопичному глазу) по сравнению как с доминантными, так и с недоминантными глазами нормально видящих людей контрольной группы [62]. Снижение BOLD активности в экстрастриарных областях, по-видимому, вызвано, по крайней мере, частично, снижением поперечнополосатой активации, поскольку ответы сильно коррелируют (V1-V2, V1-V3 и т. Д.).

Функциональные изменения также были зарегистрированы в чувствительной к визуальному движению области hMT+ (иногда обозначаемой как V5). Сравнивая активацию в ответ на двигательные стимулы, Thompson et al. показали функциональные различия между амблиопами и контрольной группой. Контрольные испытуемые и амблиопичные испытуемые, смотрящие парными глазами, показали существенно сниженную hMT+ активацию в ответ на некогерентные

стимулы движения, в то время как амблиопичные участники, смотрящие пораженными глазами, не демонстрировали дифференциальной активации hMT+ [69]. В целом, экстрастриарные кортикальные области отображают аналогичные функциональные аномалии подобные тем, которые отмечены в V1 и в некоторой степени в более ранних прекортикальных областях.

Обсуждение

Мы рассмотрели работу по оценке влияния амблиопии на центральную нервную систему человека. В то время, как наиболее широко поддерживаемыми эффектами являются таламокортикальными, аномалии присутствуют на нескольких стадиях зрительной обработки, возможно, начинаясь в сетчатке. Дефицит проявляется в различных методах визуализации, при этом ОКТ, fMPT и MPT выявляя различные структурные и функциональные изменения.

Что касается преталамического воздействия, то имеются некоторые доказательства о микроструктурных изменениях в зрительных нервах и зрительных путях амблиопичных пациентов. Остается неясным, являются ли эти структурные изменения следствием патологии сетчатки, результатом антероградной дегенерации более поздних отделов зрительной системы или не связаны с патофизиологией амблиопий. Одним из плодотворных направлений дальнейших исследований было бы рассмотрение потенциальной значимости подтипа (анизометропия, страбизм или смешанное) для патофизиологии амблиопии. Это поможет установить, являются ли структурные изменения в передней части зрительных путей необходимым признаком амблиопии или побочным эффектом специфического для подтипа свойства.

Что касается таламо-кортикального воздействия, то имеются существенные доказательства нарушения структуры зрительной лучистости у амблиопов. Однако остается неясным, в какой степени эти результаты являются следствием более ранних стадий дисфункции и варьируют в зависимости от подтипа амблиопии [1, 2].

Кроме того, хотя некоторые исследования предполагают латерализованные эффекты, причина этой очевидной латерализации неясна. Не существует очевидного патофизиологического объяснения такого эффекта, поскольку сигналы сетчатки амблиопичных глаз смешиваются с сигналами других глаз в обеих зрительных лучистостях. Вполне возможно, что это просто артефакт конкретного протокола MPT или рассматриваемой популяции пациентов. Хотя ясно, что амблиопия оказывает значительное таламо-кортикальное воздействие, существующие MPT-исследования опирались на относительно небольшие популяции с гетерогенной этиологией. Более масштабное исследование или комбинация наборов данных, собранных на нескольких сайтах, основанных на возникающих открытых научных инициативах, помогли бы уточнить наше понимание.

Что касается экстрастриарного воздействия, то имеются достаточно убедительные доказательства функциональных изменений в экстрастриарной коре амблиопов с аномальными паттернами активации в V2, V3, Vp, V3a и hMT+. Более того, эти функциональные нарушения отражаются как в прямых таламокортикальных проекциях (как в пути LGN+pulvinar to hMT+), так и в более крупных кортико-кортикальных проекциях (ILF, SLF, VOF). Что еще более интересно, что есть некоторые доказательства структурных изменений, которые выходят за рамки непосредственной зрительной системы со снижением целостности белого вещества целостность в передних мозолистых проекциях (хотя эти данные следует интерпретировать осторожно). Исследования, которые одновременно оценивают фактические данные для амблиопии и гипоплазии, помогут изолировать влияние амблиопии на функцию и связность экстрастриарных областей от других потенциально наложенных нарушений.

Варианты лечения и доказательства пластичности

Большинство методов лечения амблиопии направлены на расширение использования амблиопичного глаза путем окклюзии зрительного восприятия парного глаза. В зависимости от этиологии амблиопии используются различные методы лечения с различной эффективностью.

Исследования показывают, что результаты лучше, когда дети начинают лечение в более раннем возрасте, но большинство исследований подозревают, что это связано с трудностями уступчивости пожилых пациентов, а не с различиями в пластичности [70,71]. В то время как коррекция рефракции, окклюзия и пенализация, как правило, эффективна при лечении амблиопии, немногие исследования изучали доказательства пластичности центральной нервной системы после завершения лечения. Было обнаружено, что карбидопалеводопа усиливает зрительную функцию при амблиопии, но результаты fMPT противоречат тому, где активация наблюдается в ЦНС после введения этого препарата [72-74]. Кроме того, исследования показали регрессию остроты зрения после прекращения приема карбидопы-леводопы из-за сопротивления центральной нервной системы к изменениям [75].

В животных моделях, где могут быть сделаны инвазивные манипуляции, в ряде исследований было предложено расширение или реактивация критических периода, за пределами типичного понимания временных рамок [76,77]. Однако, переход к лечению людей был непростым [78]. Несмотря на приемлиемые варианты лечения, большинство из них не привели к результатам, показывающим существенную пластичность зрительной системы после критического периода развития. Одна из причин заключается в том, что верхний предел пластичности зрительной системы не был установлен, хотя текущее исследование по восстановлению после врожденной катаракты может дать некоторое представление об этом [79].

Перцептивное обучение и активное лечение на основе программного обеспечения-это новые методы лечения амблиопии, но улучшения, наблюдаемые с помощью этих новых методов, во многом аналогичны тем, которые наблюдаются только при использовании окклюзии. Одним из факторов, способствующих этому, является то, что достижимое улучшение поведенческих показателей после критического периода ограничено. Исследования, изучающие изменения ЦНС после лечения перцептивного обучения с использованием нейровизуализации, продолжаются, но на данный момент нет четкой картины того, влияет ли перцептивное обучение на структуру и функцию ЦНС и как оно влияет [80].

В заключение следует отметить, что результаты исследований на животных не были переведены на людей, как надеялись исследователи, и необходимы дополнительные исследования для изучения изменений ЦНС после лечения амблиопии. В целом центральная нервная система довольно устойчива к изменениям, что создает проблему для эффективного лечения амблиопии после критического периода развития зрения.

Заключение и будущие направления

Поведенческие последствия амблиопии выходят далеко за рамки клинического критерия снижения остроты зрения. Зеркальное отражение поведенческих последствий амблиопии, по-видимому, влияет на микроструктуру и функции на нескольких участках иерархии зрительной обработки. Важно отметить, что как поведенческие, так и нейронные нарушения различаются в зависимости от причины нарушения восприятия сетчатки при анизометропической и страбизмической амблиопии, вызывая различные паттерны аномалий. Многое из того, что мы знаем, основано на работе с относительно небольшими выборками взрослых пациентов, у которых амблиопия либо не лечилась, либо лечилась безуспешно.

Многие авторы заявляют, что на сегодняшний день не существует крупномасштабных исследований влияния лечения амблиопии на ЦНС в детском возрасте [81,82]. На основании проведенных до сих пор исследований, они ожидают, что, учитывая гетерогенную природу

амблиопии, воздействие будет по-разному распределяться по нервным путям в зависимости от этиологии. Мы, полные оптимизмом, знали, что такое исследование даст значительные результаты. На основании проведенных нами до сих пор исследований, смело можем заявить, что наличие широкого спектра сенсо-мнестических зрительных нарушений, а также окуло-кинестических проявлений, связанных патологией головного мозга у детей (у новорожденных и у детей грудного возраста и раннего возраста) в последние десятилетия усиливает тенденцию их объединения в самостоятельное направление детской офтальмологии – церебральные зрительные поражения [83, 84].

Не умаляя значения и важности влияния зрительных поражений у детей на ЦНС, на этапах их жизни, наши исследования, проведенные в стенах Национального Центра Офтальмологии имени академика З.Алиевой в течении последних 20 лет, показывают (и доказывают) что, на этапах формирования ЦЗП и в процессе их трансформаций определяющее значение (т.е. ведущая роль) принадлежит механизмам нейрогуморальной регуляции и адаптации (т.н. гомеостатическая нейропластичность) [85].

ЛИТЕРАТУРА:

1. DeSantis D. Amblyopia // *Pediatr Clin North Am.*, 2014, v.61(3), p.505–518. doi:10.1016/j.pcl.2014.03.006.
2. Quinlan E.M., Lukasiewicz P.D. Amblyopia: challenges and opportunities the lasker/IRRF initiative for innovation in vision science // *Vis Neurosci.*, 2018, v.35. doi:10.1017/S0952523817000384.
3. Hashemi H., Pakzad R., Yekta A. et al. Global and regional estimates of prevalence of amblyopia: A systematic review and meta-analysis // *Strabismus*, 2018, v.26, p.168–183. doi:10.1080/09273972.2018.1500618.
4. Amblyopia (Lazy Eye). In: national eye institute [Internet]. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eyehealth/eye-conditions-and-diseases/amblyopia-lazyeye>. Published July 2, 2019. Accessed September 27, 2020.
5. Holmes J.M., Clarke M.P. Amblyopia // *Lancet*, 2006, v.367, p.1343–1351. doi:10.1016/S0140-6736(06)68581-4.
6. Howell E.R., Mitchell D.E., Keith C.G. Contrast thresholds for sine gratings of children with amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1983, v.24, p.782–787.
7. Levi D.M., Li R.W., Klein S.A. “Phase capture” in amblyopia: the influence function for sampled shape // *Vision Res.*, 2005, v.45, p.1793–1805. doi:10.1016/j.visres.2005.01.021.
8. Mirabella G., Hay S., Wong A.M.F. Deficits in perception of images of real-world scenes in patients with a history of amblyopia // *Arch Ophthalmol.*, 2011, v.129, p.176. doi:10.1001/archophthalmol.2010.354.
9. Simmers A.J., Ledgeway T., Hess R.F. The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia // *Vision Res.*, 2005, v.45, p.449–460. doi:10.1016/j.visres.2004.08.026.
10. Li J., Thompson B., Lam C.S.Y. et al. The role of suppression in amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2011, v.52, p.4169–4176. doi:10.1167/iovs.11-7233.
11. Niechwiej-Szwedo E., Colpa L., Wong A.M.F. Visuomotor behaviour in amblyopia: deficits and compensatory adaptations // *Neural Plast.*, 2019, v.2019, p.6817839. doi:10.1155/2019/6817839.

12. Kanonidou E., Proudlock F.A., Gottlob I. Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: an eye movement investigation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2010, v.51, p.3502–3508. doi:10.1167/iovs.09-4236.
13. Kelly K.R., Jost R.M., De La Cruz A. et al. Amblyopic children read more slowly than controls under natural, binocular reading conditions // *J Aapos.*, 2015, v.19, p.515–520. doi:10.1016/j.jaapos.2015.09.002.
14. Meier K., Giaschi D. Unilateral amblyopia affects two eyes: fellow eye deficits in amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2017, v.58, p.1779–1800. doi:10.1167/iovs.16-20964.
15. Farivar R., Thompson B., Mansouri B. et al. Interocular suppression in strabismic amblyopia results in an attenuated and delayed hemodynamic response function in early visual cortex // *J Vis.*, 2011, v.11, p.16. doi:10.1167/11.14.16.
16. Webber A.L. The functional impact of amblyopia // *Clin Exp Optom.*, 2018, v.101, p.443–450. doi:10.1111/cxo.12663.
17. Jefferis J.M., Connor A.J., Clarke M.P. Amblyopia // *BMJ*, 2015, v.351, p.h5811. doi:10.1136/bmj.h5811.
18. Stanković B. Clinical aspects of different types of amblyopia // *Vojnosanit Pregl.*, 2011, v.68, p.696–698. doi:10.2298/VSP1108696S.
19. McKee S.P., Levi D.M., Movshon J.A. The pattern of visual deficits in amblyopia // *J Vis.*, 2003, v.3, p.380–405. doi:10.1167/3.5.5.
20. Kelly K.R., Cheng-Patel C.S., Jost R.M. et al. Fixation instability during binocular viewing in anisometropic and strabismic children // *Exp Eye Res.*, 2019, v.183, p.29–37. doi:10.1016/j.exer.2018.07.013.
21. Levi D.M., Knill D.C., Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review // *Vision Res.*, 2015, v.114, p.17–30. doi:10.1016/j.visres.2015.01.002.
22. Hubel D.H., Wiesel T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens // *J Physiol.*, 1970, v.206, p.419–436. doi:10.1113/jphysiol.1970.sp009022.
23. LeVay S., Wiesel T.N., Hubel D.H. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys // *J Comp Neurol.*, 1980, v.191, p.1–51. doi:10.1002/cne.901910102.
24. Yinon U., Auerbach E. The ocular dominance of cortical neurons in cats developed with divergent and convergent squint // *Vision Res.*, 1975, v.15, p.1251–1256. doi:10.1016/0042-6989(75)90170-4.
25. Eggers H.M., Blakemore C. Physiological basis of anisometropic amblyopia // *Science*, 1978, v.201, p.264–267. doi:10.1126/science.663654.
26. Yinon U. Age dependence of the effect of squint on cells in kittens' visual cortex // *Exp Brain Res.*, 1976, v.26, p.151–157. doi:10.1007/BF00238279.
27. Dumoulin S.O., Knapen T. How visual cortical organization is altered by ophthalmologic and neurologic disorders // *Annu Rev Vis Sci.*, 2018, v.4, p.357–379. doi:10.1146/annurev-vision-091517-033948.
28. Rokem A., Takemura H., Bock A.S. et al. The visual white matter: the application of diffusion MRI and fiber tractography to vision science // *J Vis.*, 2017, v.17, p.4. doi:10.1167/17.2.4.
29. Yen M.Y., Cheng C.Y., Wang A.G. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2004, v.45, p.2224–2230. doi:10.1167/iovs.03-0297.

30. Yoon S.W., Park W.H., Baek S.H. et al., Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometric amblyopia // *Korean J Ophthalmol.*, 2005, v.19, p.62–67. doi:10.3341/kjo.2005.19.1.62.
31. Dickmann A., Petroni S., Salerni A. et al. Unilateral amblyopia: an optical coherence tomography study // *J Aapos.*, 2009, v.13, p.148–150. doi:10.1016/j.jaapos.2008.10.009.
32. Araki S., Miki A., Yamashita T. et al. A comparison between amblyopic and fellow eyes in unilateral amblyopia using spectral-domain optical coherence tomography // *Clin. Ophthalmol.*, 2014, v.8, p.2199–2207. doi:10.2147/OPHTH.S69501.
33. Kusbeci T., Karti O., Karahan E. et al. The evaluation of anatomic and functional changes in unilateral moderate amblyopic eyes using optical coherence tomography and pupil cycle time // *Curr Eye Res.*, 2017, v.42, p.1725–1732. doi:10.1080/02713683.2017.1349153.
34. Singh N., Rohatgi J., Gupta V.P. et al. Measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and macular thickness in anisometropia using spectral domain optical coherence tomography: a prospective study // *Clin. Ophthalmol.*, 2017, v.11, p.429–434. doi:10.2147/OPHTH.S123273.
35. Kantarci F.A., Tatar M.G., Uslu H. et al. Choroidal and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in adults with anisometric amblyopia // *Eur J Ophthalmol.*, 2015, v.25, p.437–442. doi:10.5301/ejo.5000594.
36. Li J., Ji P., Yu M. Meta-analysis of retinal changes in unilateral amblyopia using optical coherence tomography // *Eur J Ophthalmol.*, 2015, v.25, p.400–409. doi:10.5301/ejo.5000583.
37. Gaier E.D., Gise R., Heidary G. Imaging amblyopia: insights from Optical Coherence Tomography (OCT) // *Semin Ophthalmol.*, 2019, v.34, p.:303–311. doi:10.1080/08820538.2019.1620810.
38. Yakar K., Kan E., Alan A. et al. Retinal nerve fibre layer and macular thicknesses in adults with hyperopic anisometric amblyopia // *J Ophthalmol.*, 2015, v.2015, p.946467. doi:10.1155/2015/946467.
39. Miki A., Shirakashi M., Yaoeda K. et al. Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia // *Clin Ophthalmol.*, 2010, v.4, p.1025–1028. doi:10.2147/OPHTH.S13143.
40. Arden G.B., Wooding S.L. Pattern ERG in amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1985, v.26, p.88–96.
41. Hess R.F., Baker C.L., Verhoeve J.N. The pattern evoked electroretinogram: its variability in normals and its relationship to amblyopia // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 1985, v.26, p.1610–1623.
42. Lempert P. Optic nerve hypoplasia and small eyes in presumed amblyopia // *J Aapos.*, 2000, v.4, p.258–266. doi:10.1067/mpa.2000.106963.
43. Lempert P. Retinal area and optic disc rim area in amblyopic, fellow, and normal hyperopic eyes: a hypothesis for decreased acuity in amblyopia // *Ophthalmology*, 2008, v.115, p.2259–2261. doi:10.1016/j.ophtha.2008.07.016.
44. González E.G., Wong A.M.F., Niechwiej-Szwedo E. et al. Eye position stability in amblyopia and in normal binocular vision // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2012, v.53, p.5386–5394. doi:10.1167/iovs.12-9941.
45. Subramanian V., Jost R.M., Birch E.E. A quantitative study of fixation stability in amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2013, v.54, p.1998–2003. doi:10.1167/iovs.12-11054.

46. Allen B., Schmitt M.A., Kushner B.J. Retinothalamic white matter abnormalities in amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2018, v.59, p.921–929.
47. Gümüstas S., Altintas Ö., Anik Y. et al. Anterior visual pathways in amblyopia: quantitative assessment with diffusion tensor imaging // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2013, v.50, p.369–374. doi:10.3928/01913913-20131125-04.
48. Tremain K.E., Ikeda H. Relationship between amblyopia, LGN cell “shrinkage” and cortical ocular dominance in cats // *Exp Brain Res.*, 1982, v.45, p.243–252.
49. Barnes G.R., Li X., Thompson B. et al. Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2010, v.51, p.1432–1438. doi:10.1167/iovs.09-3931.
50. Levitt J.B., Schumer R.A., Sherman S.M. et al. Visual response properties of neurons in the LGN of normally reared and visually deprived macaque monkeys // *J Neurophysiol.*, 2001, v.85, p.2111–2129. doi:10.1152/jn.2001.85.5.2111.
51. Sasaki Y., Cheng H., Smith E.L. et al. Effects of early discordant binocular vision on the postnatal development of parvocellular neurons in the monkey lateral geniculate nucleus // *Exp. Brain Res.*, 1998, v.118, p.341–351. doi:10.1007/s002210050288.
52. Hess R.F., Thompson B., Gole G. et al. Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia // *Eur J Neurosci.*, 2009, v.29, p.1064–1070. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06650.x.
53. Miki A., Liu G.T., Goldsmith Z.G. et al. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometropic amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging // *Ophthalmologica*, 2003, v.217, p.365–369. doi:10.1159/000071353.
54. Allen B., Spiegel D.P., Thompson B. et al. Altered white matter in early visual pathways of humans with amblyopia // *Vision Res.*, 2015, v.114, p.48–55. doi:10.1016/j.visres.2014.12.021.
55. Qi S., Mu Y.F., Cui L.B. et al. Association of optic radiation integrity with cortical thickness in children with anisometropic amblyopia // *Neurosci Bull.*, 2016, v.32, p.51–60. doi:10.1007/s12264-015-0005-6.
56. Li Q., Jiang Q., Guo M. et al. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study // *Br J Ophthalmol.*, 2013, v.97, p.524–529. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302218.
57. Duan Y., Norcia A.M., Yeatman J.D. et al. The structural properties of major white matter tracts in strabismic amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2015, v.56, p.5152–5160. doi:10.1167/iovs.15-17097.
58. Li Q., Zhai L., Jiang Q. et al. Tract-based spatial statistics analysis of white matter changes in children with anisometropic amblyopia // *Neurosci Lett.*, 2015, v.597, p.7–12. doi:10.1016/j.neulet.2015.04.027.
59. Mendola J.D., Conner I.P., Roy A. et al. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia // *Hum Brain Mapp.*, 2005, v.25, p.222–236. doi:10.1002/hbm.20109.
60. Barnes G.R., Hess R.F., Dumoulin S.O. et al. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia // *J Physiol.*, 2001, v.533, p.281–297. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0281b.x.
61. Muckli L., Kiess S., Tonhausen N. et al. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes // *Vision Res.*, 2006, v.46, p.506–526. doi:10.1016/j.visres.2005.10.014.

62. Li X., Dumoulin S.O., Mansouri B. et al. Cortical deficits in human amblyopia: their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2007, v.48, p.1575–1591. doi:10.1167/iovs.06-1021.
63. Clavagnier S., Dumoulin S.O., Hess R.F. Is the cortical deficit in amblyopia due to reduced cortical magnification, loss of neural resolution, or neural disorganization? // *J Neurosci.*, 2015, v.35, p.14740–14755. doi:10.1523/JNEUROSCI.1101-15.2015.
64. Jitsuishi T., Hirono S., Yamamoto T. et al. White matter dissection and structural connectivity of the human vertical occipital fasciculus to link vision-associated brain cortex // *Sci Rep.*, 2020, v.10, p.820. doi:10.1038/s41598-020-57837-7.
65. Yeatman J.D., Weiner K.S., Pestilli F. et al. The vertical occipital fasciculus: a century of controversy resolved by in vivo measurements // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, v.111, p.E5214–23. doi:10.1073/pnas.1418503111.
66. Wang X., Pathak S., Stefaneanu L. et al. Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain // *Brain Struct Funct*, 2016, v.221, p.2075–2092. doi:10.1007/s00429-015-1028-5.
67. Martino J., De Witt Hamer P.C., Berger M.S. et al. Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study // *Brain Struct Funct.*, 2013, v.218, p.105–121. doi:10.1007/s00429-012-0386-5.
68. Dwyer J.A., Newton T.H., Hoyt W.F. Radiologic features of septo-optic dysplasia: de Morsier syndrome // *AJNR Am J Neuroradiol.*, 1980, v.1, p.443–447.
69. Thompson B., Villeneuve M.Y., Casanova C. Abnormal cortical processing of pattern motion in amblyopia: evidence from fMRI // *Neuroimage*, 2012, v.60, p.1307–1315. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.078.
70. Chen A.M., Cotter S.A. The amblyopia treatment studies: implications for clinical practice // *Adv Ophthalmol Optom.*, 2016, v.1, p.287–305. doi:10.1016/j.yaoo.2016.03.007.
71. Holmes J.M., Lazar E.L., Melia B.M. et al. Effect of age on response to amblyopia treatment in children // *Arch Ophthalmol.*, 2011, v.129, p.1451–1457. doi:10.1001/archophthalmol.2011.179.
72. Yang C.I., Yang M.L., Huang J.C. et al. Functional MRI of amblyopia before and after levodopa // *Neurosci Lett.*, 2003, v.339, p.49–52. doi:10.1016/S0304-3940(02)01465-9.
73. Rogers G.L. Functional magnetic resonance imaging and effects of L-dopa on visual function in normal and amblyopic subjects // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2003, v.101, p.401–415.
74. Algaze A., Leguire L.E., Roberts C. et al. The effects of L-dopa on the functional magnetic resonance imaging response of patients with amblyopia: a pilot study // *J Aapos.*, 2005, v.9, p.216–223. doi:10.1016/j.jaapos.2005.01.014.
75. Pandey P.K., Chaudhuri Z., Kumar M. et al. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2002, v.39, p.81–89.
76. Duffy K.R., Mitchell D.E. Darkness alters maturation of visual cortex and promotes fast recovery from monocular deprivation // *Curr Biol.*, 2013, v.23, p.382–386. doi:10.1016/j.cub.2013.01.017.

77. Fong M.F., Mitchell D.E., Duffy K.R. et al. Rapid recovery from the effects of early monocular deprivation is enabled by temporary inactivation of the retinas // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016, v.113, p.14139–14144. doi:10.1073/pnas.1613279113.
78. Wiedeman R. For better vision, living in the dark // *The New Yorker*, <https://www.newyorker.com/magazine/2016/12/19/for-better-vision-living-in-the-dark>. Published December 11, 2016. Accessed July 15 2020.
79. Miller N.P., Gandhi T., Sinha P. et al. White-Matter plasticity following sight-restoration in congenitally blind patients // *J Vis.*, 2019, v.19, p.277d. doi:10.1167/19.10.277d.
80. Zhai J., Chen M., Liu L. et al. Perceptual learning treatment in patients with anisometropic amblyopia: a neuroimaging study // *Br J Ophthalmol.*, 2013, v.97, p.1420–1424. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303778.
81. Tailor V., Bossi M., Greenwood J.A. et al. Childhood amblyopia: Current management and new trends // *Br. Med.J Bul.*, 2016, v.119(1). DOI: 10.1093/bmb/ldw030.
82. Levia D.M., Knillbc D.C., Bavelierbcd D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review // *Vision Research*, 2015, v.114, p.17-30.
83. Касимов Э.М., Салманова С.З., Гаджиева С.А., Алиева Н.З. Корреляционные особенности адрено-холинергических взаимоотношений в свете лимбико-ретикулярных аберраций у детей с церебральными зрительными поражениями // *Milli Nevrologiya jurnalı*, Bakı, 2019, №2(16), s.77-81. <https://doi.org/10.28942/nj.v1i16.286>
84. Salmanova S., Kasimov E., Aliyeva N. Correlation of disorders of the spatial vision system (strabismus) and amblyopia by changes in neural-reflex excitability and metabolic disorders at the stages of restoration of pre-, perinatal encephalopathy // *JAAPOS*, 2018, v.22(4), p.E32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.07.112>
85. Qasimov E.M., Salmanova S.Z., Aliyeva N.Z. Some mechanisms of the formation of cerebral visual impairment and aberrations of homeostatic orientation of neuroplasticity at stages of recovery of pre-, perinatal encephalopathy in children / 14th Meeting of the European Neuroophthalmology Society (EUNOS), Porto, Portugal, June 16-19, 2019. <https://doi.org/10.1080/01658107.2019.1608780>

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции:

Салманова Севиндж Закир кызы, доктор философии по медицине, врач-офтальмолог отдела патологии зрения у детей Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой
Email: sevaalieva@mail.ru