



Депривационная и дисбинокулярная амблиопия: нарушения в геникуло- корковых зрительных путях

Алексеев С.В. • Шкорбатова П.Ю.

Алексеев Светлана Валентиновна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории физиологии зрения¹
✉ 199034, Санкт-Петербург, набережная Макарова, 6, Российская Федерация.

Тел.: +7 (911) 221 59 68.

E-mail: binocularity@yandex.ru

Шкорбатова Полина Юрьевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории нейроморфологии¹

Актуальность. Имеются противоречивые сведения об изменениях функциональной активности в подкорковых структурах зрительной системы при нарушениях раннего бинокулярного опыта.

Цель – оценить функциональные изменения в дорсальном ядре наружного колленчатого тела у кошек с экспериментально вызванным косоглазием, а также монокулярно депривированных кошек.

Материал и методы. В эксперименте использованы 4 кошки с односторонним сходящимся косоглазием, 7 кошек с односторонним расходящимся косоглазием, 3 монокулярно депривированные и 4 интактные кошки. Применялся гистохимический метод выявления цитохромоксидазы – митохондриального фермента дыхательной цепи, уровень активности которого коррелирует с функциональной активностью клеток. На изображениях окрашенных срезов дорсального ядра измеряли оптическую

плотность в глазоспецифичных слоях А и А1 и вычисляли контраст между ними.

Результаты. В дорсальном ядре наружного колленчатого тела обоих полушарий обнаружено относительное снижение функциональной активности в слоях, иннервируемых из депривированного и косящего глаза. При косоглазии такие изменения наблюдались только в проекции центральной части поля зрения, при монокулярной депривации – в проекции всего поля зрения.

Заключение. Развитие дисбинокулярной и депривационной амблиопии обусловлено различными механизмами. Полученные данные указывают на возможность сохранения стереозрения в периферических участках пространства при косоглазии.

Ключевые слова: косоглазие, монокулярная депривация, наружное колленчатое тело, цитохромоксидаза.

¹ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; 199034, Санкт-Петербург, набережная Макарова, 6, Российская Федерация

Нарушения бинокулярного опыта в раннем возрасте при косоглазии, врожденной катаракте, разнице в рефракции глаз со временем приводят к снижению остроты зрения, искаженному восприятию движущихся объектов, сложности выделения фигуры из фона, ухудшению или утрате стереозрения. Поскольку эти функциональные нарушения происходят вследствие рассогласования входов из глаз, предполагается, что они обусловлены изменениями в зрительной коре, в которой впервые сходятся проводящие пути из сетчаток [1, 2, 3]. Электрофизиологические исследования активности клеток коры у экспериментальных моделей амблиопии (монокулярная депривация, одностороннее косоглазие) подтвердили это предположение – в поле 17 у кошки и в поле VI у приматов уменьшается количество бинокулярных клеток, а также клеток, получающих вход из отклоненного или депривированного глаза, снижается их пространственная разрешающая способность [4]. Кроме того, изменяется протяженность горизонтальных и межполушарных связей нейронов коры [5, 6].

Депривационная амблиопия вызвана низкой световой и неоформленной стимуляцией глаза, дисбинокулярная амблиопия – диплопией и/или противоречивой информацией из двух сетчаток [7, 8]. Это может быть причиной различий структурно-функциональных нарушений в отделах мозга. Целью работы была оценка функциональной активности в дорсальном ядре наружного

коленчатого тела (НКТд) у животных с экспериментально вызванным косоглазием и монокулярной депривацией.

Материал и методы

В работе использованы 4 кошки с односторонним сходящимся косоглазием, 7 кошек с односторонним расходящимся косоглазием, 3 монокулярно депривированные и 4 интактные кошки. Работа проведена с соблюдением основных биоэтических правил обращения с экспериментальными животными. Операции по формированию косоглазия (тенотомия наружной или внутренней прямой мышцы глаза) и монокулярной депривации (сшивание век глаза) выполняли на 8–14-й постнатальные дни. Котят выращивали в нормальной световой среде и в возрасте от 4 до 5 месяцев проводили перфузионную фиксацию головного мозга. Затем изготавливали фронтальные срезы НКТд обоих полушарий, на которых гистохимическим методом выявляли цитохромоксидазу (ЦО). Этот фермент дыхательной цепи расположен в клетках на внутренней мембране митохондрий, и его активность коррелирует с функциональной активностью клеток [9]. На срезах мозга зоны с высокой ЦО-активностью имеют более темную окраску, поэтому на изображениях окрашенных срезов НКТд измеряли оптическую плотность – d . Сравнивали d в слоях А и А1, иннервируемых из разных глаз, в участках со сходными зрительными координатами проекций [10]. По результатам измерений вычислялся коэффициент, характеризующий контраст между d в слое А и d в слое А1:

$$K = (d_A - d_{A1}) / (d_A + d_{A1}),$$

где d_A – оптическая плотность в слое А, который иннервируется из контралатерального глаза, d_{A1} – оптическая плотность в слое А1, который иннервируется из ипсилатерального глаза.

Достоверность различий между двумя независимыми выборками данных оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни.

Результаты

При визуальной оценке интенсивности окраски у интактной кошки не выявляется различий между слоями А и А1, тогда как у монокулярно депривированной кошки слои, иннервируемые из депривированного глаза, заметно светлее, чем слои, иннервируемые из интактного глаза.

При количественной оценке различий между d в слоях А и А1 обнаружено достоверное увеличение контраста по сравнению с нормой. При этом для разных полушарий значения

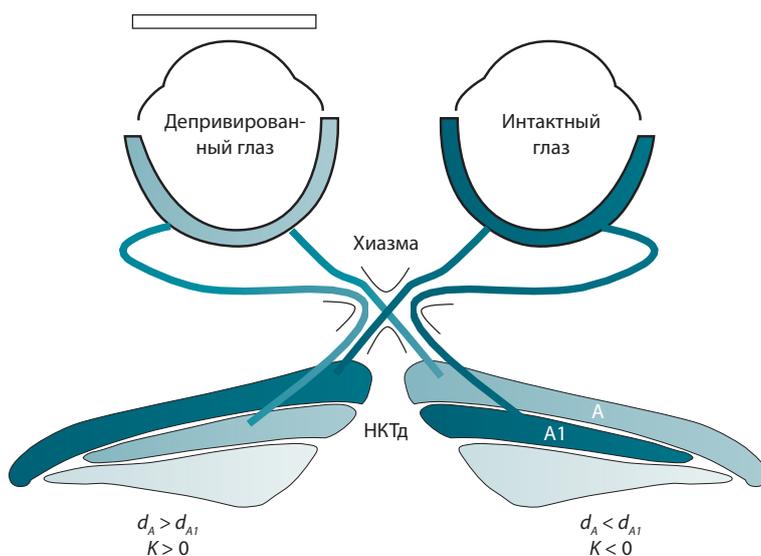


Рис. 1. Схема иннервации дорсального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) из глаз и интенсивности окрашивания слоев А и А1 после обработки срезов для выявления ЦО у монокулярно депривированной кошки; d – оптическая плотность, K – контраст

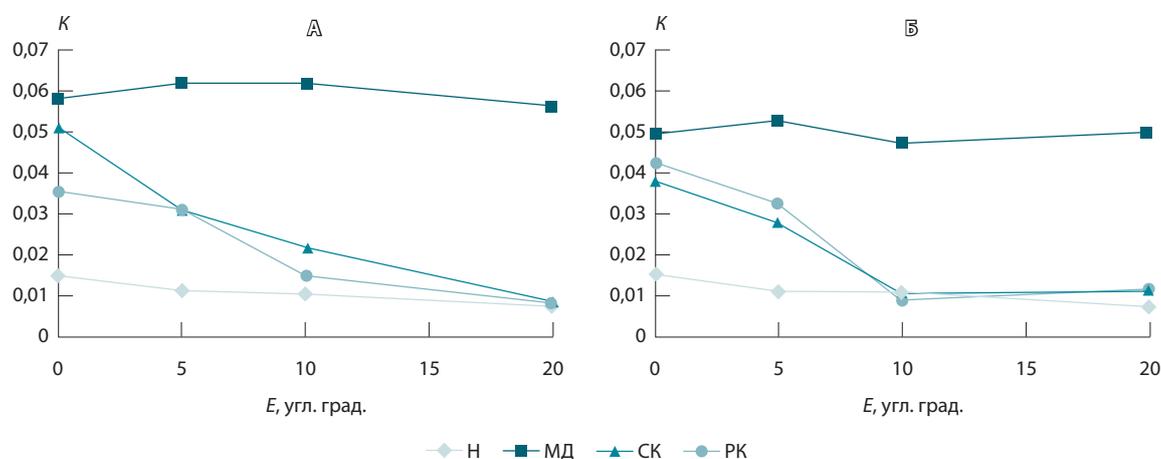


Рис. 2. Зависимость контраста K между оптической плотностью в слое А и слое А1 НКТд от эксцентриситета E вдоль горизонтального меридиана поля зрения у intactных кошек (Н), монокулярно депривированных кошек (МД), кошек со сходящимся косоглазием (СК) и кошек с расходящимся косоглазием (РК): **А** – полушарие, ипсилатеральное intactному глазу, **Б** – полушарие, контралатеральное intactному глазу. Для intactных кошек отложены средние суммарные по обоим полушариям значения K

коэффициента K были противоположными по знаку, что указывает на относительно меньшую ЦО-активность в слоях НКТд обоих полушарий, которые иннервируются из депривированного глаза (рис. 1). Увеличение контраста между d в слое А и слое А1 наблюдалось в пределах всей проекции поля зрения у монокулярно депривированных кошек (рис. 2). Однако у кошек с косоглазием достоверное ($p < 0,05$) увеличение контраста K по сравнению с нормой наблюдалось только в зоне проекции центральных 5 угловых градусов поля зрения в НКТд каждого полушария. Поскольку в каждом полушарии представлены разные (контралатеральные) половины полей зрения глаз, то выявленные при косоглазии нарушения наблюдаются в зоне проекции центральных 10 угловых градусов зрительного пространства.

Полученные данные свидетельствуют об изменениях функциональной активности в НКТд при косоглазии и депривации, а также указывают на различие механизмов, которые обуславливают развитие дисбинокулярной и депривационной амблиопии.

Обсуждение

К настоящему времени имелись противоречивые сведения о нарушениях в НКТд при амблиопии. В электрофизиологических исследованиях не обнаружено изменений в активности клеток, управляемых из амблиопичного глаза [1, 2, 11, 12]. В других работах выявлено ухудшение пространственных характеристик X-клеток при косоглазии [4, 13], снижение количества Y-клеток при монокулярной депривации [14], а также при ко-

сглазии [15]. При использовании метода функционального магнитного резонанса у пациентов с амблиопией также наблюдалось снижение активности на уровне таламуса в НКТд [16]. Однако во всех гистологических исследованиях НКТд были выявлены аномалии – уменьшение размера клеток в слоях, иннервируемых из депривированного или косящего глаза [4, 17, 18, 19]. Имеется единичное исследование, в котором у человека с аккомодативной природой косоглазия обнаружены подобные изменения в размерах клеток НКТд [20]. Различия электрофизиологических данных разных исследователей могут быть обусловлены избирательностью используемых ими методик к типу клеток, различием применяемых препаратов для анестезии, функционального состояния животных. Маркер функциональной активности ЦО содержится в митохондриях всех типов клеток, поэтому использованный нами метод не имеет таких недостатков. Обнаруженное снижение ЦО-активности в слоях НКТд депривированного и косящего глаза относительно intactного глаза указывает на снижение функциональной активности клеток. При косоглазии такие изменения наблюдаются только в зоне проекции центральной части поля зрения; это указывает на возможность сохранения стереозрения в периферических участках пространства.

Заключение

Полученные данные указывают на различие механизмов, которые обуславливают развитие дисбинокулярной и депривационной амблиопии. ©

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 14-04-31655.



Литература (References)

1. Derrington AM, Hawken MJ. Spatial and temporal properties of cat geniculate neurons after prolonged deprivation. *J Physiol.* 1981;314:107–20.
2. Blakemore C, Vital-Durand F. Effects of visual deprivation on the development of the monkey's lateral geniculate nucleus. *J Physiol.* 1986;380:493–511.
3. Crewther SG, Crewther DP. Amblyopia and suppression in binocular cortical neurons of strabismic cat. *Neuroreport.* 1993;4(9):1083–6.
4. Hubel DH, Wiesel TN. *Brain and visual perception: the story of a 25-year collaboration.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
5. Шкорбатова ПЮ, Топорова СН, Макаров ФН, Алексеенко СВ. Внутрикортковые связи глазодоминантных колонок полей 17 и 18 при экспериментальном косоглазии у кошки. Сенсорные системы. 2006;(20):309–18. (Shkorbatova PYu, Toporova SN, Makarov FN, Alekseenko SV. [Intracortical relations of oculodominant columns for fields 17 and 18 in experimental strabismus in cats]. *Sensornye sistemy.* 2006;(20):309–18. Russian).
6. Алексеенко СВ, Шкорбатова ПЮ, Топорова СН, Солнушкин СД. Влияние косоглазия и монокулярной депривации на структуру межполушарных связей в проекционных зрительных полях коры кошки. Сенсорные системы. 2012;(26):106–16. (Alekseenko SV, Shkorbatova PYu, Toporova SN, Solnushkin SD. [Effects of strabismus and monocular deprivation on the structure of interhemispheric connectivity in projection visual fields of the cortex in cats]. *Sensornye sistemy.* 2012;(26):106–16. Russian).
7. Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, Singer W, Goebel R, Sireteanu R. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res.* 2006;46(4):506–26.
8. Sengpiel F, Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond).* 1996;10(Pt 2):250–8.
9. Wong-Riley M. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. *Brain Res.* 1979;171(1):11–28.
10. Sanderson KJ. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat. *J Comp Neurol.* 1971;143(1):101–8.
11. Levitt JB, Schumer RA, Sherman SM, Spear PD, Movshon JA. Visual response properties of neurons in the LGN of normally reared and visually deprived macaque monkeys. *J Neurophysiol.* 2001;85(5):2111–29.
12. Sasaki Y, Cheng H, Smith EL 3rd, Chino Y. Effects of early discordant binocular vision on the postnatal development of parvocellular neurons in the monkey lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res.* 1998;118(3):341–51.
13. Cheng H, Chino YM, Smith EL 3rd, Hamamoto J, Yoshida K. Transfer characteristics of X LGN neurons in cats reared with early discordant binocular vision. *J Neurophysiol.* 1995;74(6):2558–72.
14. Sherman SM, Wilson JR, Guillery RW. Evidence that binocular competition affects the postnatal development of Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 1975;100(2):441–4.
15. Yin ZQ, Crewther SG, Pirie B, Crewther DP. Cat-301 immunoreactivity in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of the strabismic amblyopic cat. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997;25 Suppl 1:S107–9.
16. Ikeda H, Plant GT, Tremain KE. Nasal field loss in kittens reared with convergent squint: neurophysiological and morphological studies of the lateral geniculate nucleus. *J Physiol.* 1977;270(2):345–66.
17. Guillery RW, Stelzner DJ. The differential effects of unilateral lid closure upon the monocular and binocular segments of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J Comp Neurol.* 1970;139(4):413–21.
18. Hess RF, Thompson B, Gole GA, Mullen KT. The amblyopic deficit and its relationship to geniculo-cortical processing streams. *J Neurophysiol.* 2010;104(1):475–83.
19. von Noorden GK, Middleditch PR. Histology of the monkey lateral geniculate nucleus after unilateral lid closure and experimental strabismus: further observations. *Invest Ophthalmol.* 1975;14(9):674–83.
20. von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(9):2729–32.

Deprivation and strabismic amblyopia: abnormalities in geniculocortical visual pathways

Alekseenko S.V. • Shkorbatova P.Yu.

Alekseenko Svetlana Valentinovna – PhD, Leading Research Associate, Vision Physiology Laboratory¹
✉ 6 Makarova naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.
Tel.: +7 (911) 221 59 68.
E-mail: binocularity@yandex.ru

Shkorbatova Polina Yur'evna – PhD, Research Associate, Neuromorphology Laboratory¹

Background: There are inconsistent data on the changes of functional performance in subcortical structures of visual system caused by early binocular vision impairment.

Aim: To study neuronal functional activity of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) in monocularly deprived cats and strabismic cats.

Materials and methods: 4 cats with monocular convergent strabismus, 7 cats with monocular divergent strabismus, 3 monocularly deprived cats and 4 intact cats were studied. Histochemical method was used to detect cytochrome oxidase – the mitochondrial enzyme of respiratory chain correlating with neuronal functional activity. Optical density in ocular-specific layers A and A1 was measured on the images of stained LGNd sections, and the contrast was calculated.

Results: Relative reduction of functional activity in the layers innervated from deprived and squinted eyes was demonstrated in LGNd bilaterally. In strabismic animals, the changes were observed only in the projection of the central part of the visual field, whereas in monocularly deprived animals the changes were in the projection of the whole visual field.

Conclusion: These findings indicate differences between the mechanisms determining the development of strabismic and deprivation amblyopia. Thus, in amblyopia, preservation of peripheral stereoscopic vision is possible.

Key words: strabismus, monocular deprivation, lateral geniculate body, cytochrome oxidase.

¹ Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences; 6 Makarova naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation