Вестник офтальмологии
2024, Т. 140, №5, с. 146–153
https://doi.org/10.17116/oftalma2024140051146

Russian Annals of Ophthalmology
2024, vol. 140, №5, pp. 146–153
https://doi.org/10.17116/oftalma2024140051146

Особенности магнитно-резонансной томографии головного мозга при наследственной оптической нейропатии Лебера

© Ю.К. МУРАХОВСКАЯ[1, 2], Н.Л. ШЕРЕМЕТ[1], Д.Д. ЕЛИСЕЕВА[3], В.В. БРЮХОВ[3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ) — наиболее распространенное наследственное митохондриальное заболевание, характеризующееся развитием двусторонней частичной атрофии зрительного нерва. Современные технологии нейровизуализации дают возможность получать качественные изображения, которые позволяют оценивать состояние всех структурных составляющих орбит, в том числе и зрительного нерва. В связи с этим в настоящее время возросла актуальность проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с НОНЛ. МРТ является необходимым инструментом для уточнения топической локализации и особенностей распространения патологического процесса при НОНЛ не только в зрительной системе, но и за ее пределами. Сопоставление данных МРТ с клиническими проявлениями НОНЛ может помочь прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность терапии.

Ключевые слова: *оптическая нейропатия, наследственная оптическая нейропатия Лебера, магнитно-резонансная томография.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мураховская Ю.К. — e-mail: juliamurakhovskaya@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-1251-6405
Шеремет Н.Л. — e-mail: sheremet_n@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4597-4987
Елисеева Д.Д. — https://orcid.org/0000-0003-2173-927X
Брюхов В.В. — https://orcid.org/0000-0002-1645-6526
Автор, ответственный за переписку: Мураховская Юлия Константиновна — e-mail: juliamurakhovskaya@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Мураховская Ю.К., Шеремет Н.Л., Елисеева Д.Д., Брюхов В.В. Особенности магнитно-резонансной томографии головного мозга при наследственной оптической нейропатии Лебера. *Вестник офтальмологии.* 2024;140(5):146–153.
https://doi.org/10.17116/oftalma2024140051146

Brain magnetic resonance imaging features in Leber's hereditary optic neuropathy

© YU.K. MURAKHOVSKAYA[1, 2], N.L. SHEREMET[1], D.D. ELISEEVA[3], V.V. BRYUKHOV[3]

[1]Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Research Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is the most common inherited mitochondrial disease, characterized by the development of bilateral partial optic nerve atrophy. Modern neuroimaging technologies enable the acquisition of high-quality images, allowing for the evaluation of all structural components of the orbits, including the optic nerve. Consequently, the relevance of performing magnetic resonance imaging (MRI) in patients with LHON has increased. MRI is an essential tool for clarifying the topographic localization and the extent of the pathological process in LHON, both within and beyond the visual system. Correlating MRI findings with the clinical manifestations of LHON can help in predicting disease progression and assessing the effectiveness of therapy.

Keywords: *optic neuropathy, Leber`s hereditary optic neuropathy, magnetic resonance imaging.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Murakhovskaya Yu.K. — e-mail: juliamurakhovskaya@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-1251-6405
Sheremet N.L. — e-mail: sheremet_n@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4597-4987
Eliseeva D.D. — https://orcid.org/0000-0003-2173-927X
Bryukhov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-1645-6526
Corresponding author: Murakhovskaya Yu.K. — e-mail: juliamurakhovskaya@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Murakhovskaya YuK, Sheremet NL, Eliseeva DD, Bryukhov VV. Brain magnetic resonance imaging features in Leber's hereditary optic neuropathy. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2024;140(5):146–153. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2024140051146

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ) — наиболее распространенное наследственное митохондриальное заболевание, характеризующееся развитием двусторонней частичной атрофии зрительного нерва [1—3]. НОНЛ в подавляющем большинстве случаев связана с наличием одной из трех первичных мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК): m.11778G>A, m.3460G>A и m.14484T>C. Кроме часто встречающихся мутаций НОНЛ может быть ассоциирована и с 16 редкими и кандидатными мутациями [4]. В последнее время стало известно, что заболевание с типичной клинической картиной НОНЛ может быть обусловлено мутациями ядерной ДНК (яДНК), лежащими в основе развития аутосомно-рецессивной оптической нейропатии (АРОН). В российской популяции пациентов с наследственной оптической нейропатией (НОН) наиболее часто встречаются биаллельные мутации в гене *DNAJC30* [5—7]. Разнообразие генетических вариантов НОН в некоторых случаях затрудняет диагностику и клиническую верификацию наследственного генеза оптической нейропатии.

У большинства пациентов с НОНЛ развивается изолированное двустороннее поражение зрительных нервов (ЗН), однако описаны фенотипы заболевания «НОНЛ-плюс», при которых имеет место сочетание НОН с другими симптомами поражения центральной нервной системы (ЦНС). В редких случаях НОНЛ развивается в комбинации с другой генетически обусловленной митохондриальной патологией, например с синдромом Ли (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия) и MELAS (от англ. mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes — митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды). Также встречаются случаи НОНЛ, протекающие совместно с демиелинизирующим процессом в ЦНС, в частности с рассеянным склерозом (РС) [8—11].

Мутации в генах мтДНК и яДНК приводят к дисфункции митохондрий ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, обусловливая запуск процессов нейродегенерации и развития оптической нейропатии [12—15]. Дебют заболевания может характеризоваться двусторонним умеренным отеком диска зрительного нерва (ДЗН) и только в последующем развитием частичной атрофии ЗН с острой и тяжелой потерей зрительных функций. Первичное повреждение ГКС и их аксонов на уровне сетчатки обусловлено уникальными структурными особенностями ЗН, которые заключаются в том, что аксоны ГКС преламинарного отдела ЗН, расположенные до выхода через решетчатую пластинку склеры, лишены миелиновой оболочки и содержат большее число митохондрий по сравнению с постламинарным отделом. Подобная структурная особенность не имеет окончательного объяснения, однако некоторые авторы предполагают, что перераспределение митохондрий может быть связано с различными энергетическими потребностями немиелинизированных и миелинизированных нервных волокон или с задержкой аксоплазматического тока через решетчатую пластинку [16, 17].

С учетом морфофизиологических особенностей строения ЗН повреждение ГКС у пациентов с НОН необходимо выявлять не только на уровне сетчатки и ДЗН, но и на протяжении всего зрительного пути, что позволит проводить дифференциальную диагностику с оптическими нейропатиями другой этиологии. В основе поражения ЗН помимо митохондриальной патологии могут лежать аутоиммунный системный или демиелинизирующий, инфекционно-воспалительный, гранулематозный, токсический, сосудистый и опухолевый процессы. В ряде случаев выявление первопричины развития оптической нейропатии вызывает трудности из-за совпадения клинических и параклинических признаков. Дебют НОНЛ может быть особенно трудно отличить от оптических невритов, развивающихся в рамках таких демиелинизирующих заболеваний, как РС и заболевания спектра оптиконейромиелита, ассоциированные с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) или миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG).

На сегодняшний день современные МР-томографы с высокой величиной магнитной индукции (3 Тл) и высоким пространственным разрешением (high resolution) дают возможность получать качественные изображения периферического и центрального зрительного пути и позволяют выявлять типичные МРТ-паттерны оптических нейропатий при различных заболеваниях. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является неотъемлемым диагностическим методом для диагностики различных патологий в офтальмологии [18], в том числе она позволяет визуализировать изменения ЗН при НОНЛ. В литературных источниках опубликованы данные исследований, описывающие патологическую трансформацию зрительных путей при НОНЛ, ассоциированную как с частыми, так и с редкими мутациями мтДНК, однако представление об особенностях МРТ-картины при АРОН крайне ограниченно.

В связи с тем, что НОНЛ является быстропрогрессирующим заболеванием, МРТ головного мозга и орбит с прицельной визуализацией ЗН должна быть выполнена в первый год с момента появления первых симптомов зрительного дефицита. На начальных этапах НОНЛ одной из самых частых находок при МРТ является наличие гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) от ЗН и хиазмы; подобные изменения не зависят от типа мутации мтДНК [19—23].

Одно из первых исследований, посвященных оценке МРТ-картины при НОНЛ, проведено в 1989 г.

A.G. Kermode и соавторами с использованием МР-томографа с величиной магнитной индукции 0,5 Тл в режиме Т2-ВИ fat-sat (fat saturation — с подавлением МР-сигнала от жировой ткани — для «погашения» ретробульбарной клетчатки и лучшей визуализации ретробульбарного сегмента ЗН). Изображения головного мозга были получены в количестве 24 срезов с толщиной среза 5 мм. МРТ головного мозга и ЗН были выполнены 13 мужчинам с клинической картиной НОНЛ с разной длительностью заболевания (от 3 мес до 16 лет). Во всех случаях были получены отклонения в виде усиления МР-сигнала преимущественно от задних и средних внутриорбитальных отделов ЗН при относительной сохранности передних их порций. У четырех из семи пациентов с двусторонней потерей зрения гиперинтенсивный МР-сигнал регистрировался от обоих ЗН, а у трех имело место одностороннее поражение ЗН. У одного пациента с односторонним зрительным дефицитом повышение МР-сигнала наблюдалось только на пораженной стороне. Следует отметить, что никаких других изменений в веществе головного мозга при МРТ выявлено не было [24]. Данное исследование позволило определить отличительные особенности МРТ-картины при НОНЛ и остром клинически изолированном оптическом неврите, который имел идиопатический характер или был ассоциирован с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Так, при клинически изолированном оптическом неврите гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2-ВИ локализовывался преимущественно в передних отделах ЗН, помимо этого, в 50—68% случаев выявлялись множественные поражения белого вещества головного мозга различной локализации [25]. Как предполагают авторы, гиперинтенсивный МР-сигнал от передних отделов ЗН на Т2-ВИ может указывать на отек нервных волокон, развивающийся в ответ на острую демиелинизацию при неврите ЗН. В свою очередь, изменение МР-сигнала при поздней, атрофической, стадии НОНЛ, вероятнее всего, является следствием развития дегенеративных изменений и глиоза волокон ЗН, которые ранее можно было обнаружить лишь при гистопатологическом исследовании [24]. Таким образом, МРТ позволяет значительно облегчить поиск прижизненных атрофических изменений [26, 27].

В 1995 г. P. Riordan-Eva и соавторы анализировали данные МРТ 24 пациентов с НОНЛ, ассоциированной с одной из трех первичных мутаций (19 пациентов — с мутацией m.11778G>A, трое — с мутацией m.14484T>C и двое — с мутацией m.3460G>A). Всем пациентам МРТ головного мозга и ЗН была выполнена несколько раз в течение первых полутора лет с момента начала потери зрения (на 4-м, 6-м, 13-м, 14-м и 16-м месяцах). Отмечено, что появление гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ при НОНЛ может наблюдаться в разные сроки с момента начала заболевания. Кроме того, у пяти женщин с мутацией m.11778G>A были обнаружены множественные очаговые изменения в белом веществе головного мозга, имеющие преимущественно перивентрикулярную локализацию. Три из них имели клинические симптомы, сходные с РС, а у двух других никаких неврологических проявлений зарегистрировано не было. Таким образом, это одно из первых исследований, сообщающих о сочетании генетической митохондриальной патологии с демиелинизацией ЦНС и поднимающих вопрос о генезе очаговых изменений в веществе головного мозга при НОНЛ, особенно у пациентов с НОНЛ, но без достоверного РС [28].

В 1998 г. Y. Mashima и соавторы сравнивали МР-томограммы орбит в режиме Т2, полученные с использованием МР-томографа с величиной магнитной индукции 1,5 Тл у пяти пациентов с НОНЛ (мутация m.11778G>A) и продолжительностью заболевания не более 4 нед, с МРТ-данными пациентов с острым невритом ЗН. Обращало на себя внимание, что во время острой стадии НОНЛ МР-сигнал от ретробульбарного сегмента ЗН изменен не был, в то время как у пациентов с невритом ЗН, напротив, гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2-ВИ регистрировался преимущественно от участков интраорбитального отдела ЗН. В дальнейшем, на атрофической стадии заболевания, пациентам с НОНЛ были выполнены повторные МР-томограммы орбит, которые продемонстрировали отрицательную динамику в виде появления повышенного МР-сигнала на Т2-ВИ от передних порций ЗН [29], что не согласуется с данными A.G. Kermode и соавт. [24]. Результаты данного исследования продемонстрировали неизмененную МРТ-картину ретробульбарных отделов ЗН на самых ранних сроках развития НОНЛ, что отражает подострую дегенерацию волокон ЗН и контрастирует с МРТ-картиной при остром неврите ЗН, для которого характерно появление выраженного воспалительного отека нервных волокон в первый месяц заболевания.

Однако описаны случаи накопления контрастного вещества (КВ) в ЗН на Т1-взвешенных изображениях (Т1-ВИ) на разных стадиях НОНЛ [19, 20]. Наиболее часто фиксация КВ ЗН наблюдалась в острой стадии НОНЛ, что может быть связано с присутствием воспалительного компонента и, как следствие, последующим развитием отека нервных волокон за счет повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. В такой клинической ситуации достаточно сложно диагностировать НОНЛ, поскольку накопление КВ различными участками зрительного тракта более характерно для оптических невритов, возникающих в рамках демиелинизирующих заболеваний или идиопатически [19, 30, 31].

В исследование M. Inglese и соавторов (2001) были включены 14 пациентов с НОНЛ, ассоциированной с одной из трех первичных мутаций. У четырех па-

циентов с НОНЛ из этой когорты больных был диагностирован РС, т.е. они имели фенотип НОНЛ-плюс, или НОНЛ-РС (англ. LHON-MS). Цель исследования заключалась в оценке тяжести повреждения ЗН и степени макроскопической и микроскопической патологии в головном мозге и шейном отделе спинного мозга с помощью МРТ в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения), а также с использованием визуализации переноса намагниченности, количественным отражением которой является коэффициент переноса намагниченности (magnetisation transfer ratio, MTR). Следует отметить, что MTR является достаточно чувствительным показателем, отражающим степень повреждения миелина, он может использоваться для выявления дегенеративного процесса даже в неизмененной нервной ткани. Чем ниже показатель MTR, тем большая степень аксонального повреждения имеет место. В качестве группы сравнения исследовались также 20 здоровых испытуемых. Результаты исследования продемонстрировали, что средняя высота пика гистограммы MTR от нормальной ткани головного мозга была значительно ниже у пациентов с НОНЛ, чем в контрольной группе, тогда как в спинном мозге не было обнаружено существенных различий показателей MTR. Также у пациентов с НОНЛ было выявлено статистически значимое уменьшение объема ЗН по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, при этом объем ЗН и MTR в неизмененном белом веществе головного мозга у пациентов с сопутствующим РС был значительно меньше, чем у пациентов с изолированным НОНЛ. Полученные данные указывают не только на дегенерацию зрительных путей при НОНЛ, но и на диффузное изменение аксонов в головном мозге, что может говорить о более распространенном патологическом процессе при НОНЛ, чем предполагалось ранее. Худшие показатели у пациентов с НОНЛ и РС демонстрируют вклад нейродегенеративных изменений, обусловленных демиелинизирующим заболеванием [32, 33].

В 2020 г. S. Cui и соавторы в своем исследовании продемонстрировали изменения в ЗН у пациентов с такими редкими мутациями, вызывающими развитие НОНЛ, как m.4171C>A, m.10197G>A, m.14459G>A, m.14502T>C. При выполнении МРТ головного мозга и ЗН в 62,5% случаев (10 из 16 пациентов) авторами были выявлены МРТ-признаки атрофии ЗН в первые 3—6 мес с момента начала снижения зрения, у 37,5% (6 из 16) наблюдалось усиление МР-сигнала в ЗН в режиме Т2-ВИ [34]. Также авторы отмечают, что многим пациентам с НОНЛ на ранней стадии заболевания ошибочно диагностируют неврит ЗН и назначают высокие дозы стероидной терапии, которая может привести к усилению митохондриальной дисфункции. Так, 81% пациентов в данном исследовании также имели опыт применения глюкокортикоидов [35].

В 2022 г. J. Zhao и соавторы провели оценку МР-картины орбит, полученной при использовании МР-томографа с величиной магнитной индукции 3 Тл у 53 пациентов (101 глаз) с НОНЛ, ассоциированной с первичными, редкими и кандидатными мутациями (m.10680G>A, m.3866T>C, m.3736G>A, m.13513G>A, m.11696G>A, m.10197G>A, m.14502T>C, m.12811T>C), при сроке заболевания 0,25—120 мес. Гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2-ВИ был зарегистрирован в 81% случаев (в том числе в 73% — от внутриглазничного и одновременно от внутриглазничного и внутриканальцевого сегментов ЗН; в 8% — от зрительного тракта и хиазмы). При этом более низкие показатели остроты зрения регистрировались у пациентов с наиболее протяженными участками поражения ЗН. Однако не было выявлено статистически значимых различий в распределении гиперинтенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ среди пациентов со сроком заболевания до 3 мес и более 3 мес с момента начала снижения зрения. Кроме того, при выполнении МРТ с КВ было выявлено его накопление в различных участках зрительного пути в 35,1% случаев (19 из 54 пациентов) в первые 6 мес от начала заболевания [36]. Накопление КВ можно обнаружить и на стадии формирования частичной атрофии ЗН [33, 37].

В недавнем систематическом обзоре (2022) группа исследователей во главе с H.T. Chow-Wing-Bom провела метаанализ 30 статей, посвященных МРТ-изменениям при НОНЛ. Авторы отметили, что в настоящее время окончательно не ясно, свидетельствуют ли МРТ-изменения об утрате аксонов ГКС, их отеке или демиелинизации. Вопрос о том, в какой именно период заболевания происходит большая часть этих изменений, также остается без четкого ответа. Авторы предполагают, что МРТ-изменения в зрительном пути постепенно нарастают в связи с прогрессированием патологического процесса. В небольшом числе проанализированных исследований авторы оценивали связь между пострадавшими отделами зрительного пути и сохранностью зрительных функций. Так, показатели структурной целостности зрительных путей могут значительно различаться у пациентов с частичным восстановлением зрения и без него. Авторы также отметили недостатки метода, связанные с анатомическими особенностями при МРТ-визуализациии зрительных структур головного мозга, такими как небольшой размер ЗН и близость его к полостям глазницы, что может ограничивать МР-сигнал и приводить к появлению артефактов на изображении [38].

С развитием технических возможностей МРТ стало возможным проведение более тонкой структурной нейровизуализации. В литературе описаны возможности МРТ чрезвычайно высокого разрешения (7 Тл и 12 Тл), благодаря которым удается получить трехмерное изображение структуры ДЗН, что позво-

ляет на микроструктурном уровне идентифицировать многие патологические особенности, связанные с НОНЛ. Ранее такие изменения можно было обнаружить лишь при гистопатологическом исследовании. Микроструктурные изменения были обнаружены при посмертном анализе на уровне решетчатой пластинки склеры. A.A. Sadun и соавторы (2002) наблюдали атрофию аксонов ГКС и утолщение перегородок решетчатой пластинки с расширением перинервальных пространств ЗН с помощью МР-томографа сверхвысокого разрешения с величиной магнитной индукции 12 Тл (Bruker AMX500, США) у 75-летней пациентки с мутацией m.3460G>A. Авторы также визуализировали атрофию аксонов ГКС и утолщение коллагеновых перегородок между ними у пациентов с НОНЛ, а под складками паутинной и твердой мозговой оболочек наблюдали многочисленные заполненные жидкостью каналы, что также свидетельствует об атрофии нервной ткани [39].

В исследовании K. Jonak и соавторов были проанализированы трехмерные МРТ-изображения сверхвысокого разрешения, полученные с помощью МР-томографа с величиной магнитной индукции 7 Тл (Ecotech Complex, Польша) у 15 пациентов с НОНЛ и 15 здоровых добровольцев. У пациентов с НОНЛ были выявлены микроструктурные изменения ЗН и зрительной лучистости, а также расширение всех отделов желудочковой системы головного мозга [40]. Считается, что увеличение объема желудочков свидетельствует об атрофии нервной ткани; подобные явления наблюдаются и при таких типичных нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера [41], болезнь Паркинсона [42], и у пациентов после черепно-мозговой травмы [43].

Благодаря появлению нового поколения высокопольных МР-томографов стало возможным оценивать структуры головного мозга на биохимическом уровне и прижизненно определять степень нейродегенеративных изменений. J. Jancic и соавторы (2016) провели исследование, в которое были включены 14 пациентов с НОНЛ из 12 неродственных семей, а также 41 родственник без симптомов оптической нейропатии. Авторы обнаружили не только структурные изменения на МРТ, но и метаболические аномалии в 12 семьях при проведении МР-спектроскопии: было выявлено повышение концентрации холина и соотношения холин/креатинин, а также снижение абсолютной концентрации N-ацетиласпартата в очагах. МРТ-находки включали как наличие повышенного МР-сигнала от ЗН, так и появление супратенториальных и инфратенториальных очагов, ассоциированных с демиелинизирующим процессом. Однако у исследуемых пациентов не было сопутствующей неврологической симптоматики в течение длительного периода наблюдения — более 12 лет, в связи с чем исследователи не связывали изменения на МРТ с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями. Авторы отмечают, что изменения в веществе головного мозга на МРТ при РС и НОНЛ могут быть сходными, поэтому не стоит расценивать подобные изменения как исключительную особенность НОНЛ, тем более что причины, лежащие в основе вовлечения белого вещества при НОНЛ, до сих пор не ясны [44].

Тем не менее в литературе описаны МРТ-изменения при НОНЛ, затрагивающие не только ЗН, но и другие отделы зрительного пути — хиазму и зрительные тракты, а также латеральные коленчатые тела [19, 37, 45—47]. Изменения в других отделах проводящего пути помимо ЗН, по-видимому, свидетельствуют о повреждении аксонов ГКС на всем их протяжении. Накопление КВ в хиазме описано рядом авторов, некоторые из них отмечают, что в первый месяц развития НОНЛ увеличивается объем хиазмы, что, вероятнее всего, связано с отеком аксонов ГКС.

В 2018 г. C. Blanc и соавторы проанализировали данные МРТ головного мозга и орбит 28 пациентов с НОНЛ, вызванной одной из трех первичных мутаций, используя МР-томограф с величиной магнитной индукции 1,5 Тл и 3,0 Тл. Авторы зарегистрировали повышенный МР-сигнал от проксимальной части ЗН в режиме Т2-ВИ в течение первых 12 мес заболевания у 67,9% пациентов с НОНЛ, при этом у 57% пациентов поражение локализовывалось не только во внутриканальцевом и внутричерепном сегментах ЗН, но и в хиазме. Не было выявлено различий в МРТ-изменениях в течение первых 3 мес от начала потери зрения и в период от 4 до 12 мес. Кроме того, в 21% случаев авторы обнаружили неспецифический гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме Т2-FLAIR от белого вещества головного мозга подкорковой локализации менее 3 мм, нехарактерный для пациентов с РС [33]. Авторы предположили, что причиной МРТ-изменений на Т2-ВИ у пациентов с НОНЛ являются постепенно нарастающие явления глиоза за счет дисфункции глиальных клеток, которые чувствительны к развивающейся гистотоксической гипоксии на фоне митохондриальной дисфункции. Повреждение олигодендроцитов приводит к потере миелина и усиливает аксональную дегенерацию волокон ЗН, что вызывает активацию и пролиферацию астроцитов, ответственных за формирование астроглиоза и нарастание атрофических изменений. При этом подобные изменения могут не только локализовываться в пределах зрительных трактов, но и распространяться более диффузно, вовлекая другие участки серого и белого вещества головного мозга. Данные предположения были подтверждены в 2020 г. K. Jonak и соавторами, которые впервые выявили на МРТ уменьшение объема хиазмы и подкорковых ядер головного мозга у носителей мутаций, ассоциированных с НОНЛ [40, 48]

В 2017 г. M.A. Mercuri и соавторы описали нехарактерные симметричные изменения в наружной части базальных ганглиев головного мозга (скорлупе) у паци-

ентки с НОНЛ, развившейся в результате сочетания мутаций m.14484T>C и m.3394T>C в мтДНК, при этом изменения ЗН и хиазмы отсутствовали. Однако следует отметить, что у пациентки в анамнезе присутствовал факт длительного регулярного приема алкоголя, что заставило задуматься о метаболическом генезе изменений [31]. Авторы считают, что подобные поражения головного мозга нетипичны для пациентов с НОНЛ, а похожие находки на МРТ часто требуют дифференциальной диагностики с другими различными патологическими состояниями, например с токсическими поражениями (отравления метанолом, оксидом углерода и цианидом), с системными нарушениями обмена веществ (болезнь Ли, болезнь Вильсона—Коновалова, осмотический демиелинизирующий синдром, энцефалопатия Вернике) и с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Гентингтона, нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, болезнь Крейтцфельдта—Якоба, болезнь Фара) [49].

МРТ-картина головного мозга пациентов с НОНЛ обычно нормальная. Однако имеются данные о выявлении на Т2-ВИ зон повышенного МР-сигнала от белого вещества головного мозга, которые могут локализовываться в любой из областей и быть плохо отличимыми от поражений, возникающих при РС [9, 50—52]. J. Jančić и соавторы в 2016 г. показали, что на стандартной МРТ головного мозга пациентов с НОНЛ, выполненной на МР-сканере с величиной магнитной индукции 1,5 Тл, могут выявляться характерные для РС перивентрикулярные очаги в белом веществе. Кроме того, наряду с очаговыми изменениями, сходными с таковыми при РС, были также выявлены нетипичные для РС по локализации, размеру и сигнальным характеристикам поражения головного мозга [44].

При НОНЛ помимо МРТ-признаков поражения ЗН и хиазмы, а в некоторых случаях и выявления очаговых изменений в белом веществе головного мозга сообщается о значительном уменьшении объема белого и серого вещества в области зрительной коры на стадии формирования частичной атрофии ЗН [53]. В 2022 г. Q. Tian и соавторы отметили значительное уменьшение объема белого вещества в области зрительных трактов, хиазмы и зрительной лучистости. В исследовании были проанализированы трехмерные изображения высокого разрешения на МР-томографе с величиной магнитной индукции 3 Тл (GE Healthcare, USA) 32 пациентов с НОНЛ с дальнейшей обработкой полученных данных и вычислением объема белого и серого вещества головного мозга. Результаты данной работы позволяют предположить, что длительное течение НОНЛ способствует дегенеративным изменениям нейронов, что обусловливает атрофию и функциональную дезорганизацию первичной зрительной коры [54].

G. Cezary и соавторы обнаружили еще одну интересную особенность у пациентов с НОНЛ: пациенты с оптической нейропатией и выраженным снижением зрительных функций вынуждены в большей мере пользоваться альтернативными способами познания и запоминания мира, что во многом обеспечивается гиппокампом. Так, на изображениях высокого пространственного разрешения, полученных с помощью МР-томографа с величиной магнитной индукции 7 Тл (Ecotech Complex, Польша), были выявлены множественные значимые различия в правом гиппокампе [55]. Безусловно, в связи со сложностью проведения подобных исследований в рутинной практике эти находки пока являются предметом скорее научного интереса.

Заключение

Не вызывает сомнений, что при НОНЛ текущая и состоявшаяся дегенерация ГКС и нервных волокон зрительных путей может быть выявлена при МРТ. Необходимо учитывать, что для получения МРТ-картины зрительных структур удовлетворительного качества следует выполнять исследования на высокопольных МР-томографах с прицельной визуализацией орбит. Безусловно, многие изменения могут быть неспецифичными и встречаться при оптических нейропатиях другой этиологии. Однако на основании имеющихся данных МРТ-картина НОНЛ имеет ряд особенностей. Вне зависимости от продолжительности заболевания, преимущественно внутриглазничные и внутриканальцевые сегменты ЗН, хиазма, а в некоторых случаях и зрительные тракты, латеральные коленчатые тела и зрительная лучистость могут иметь гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2-ВИ. В острой фазе НОНЛ в связи с возможным развитием отека нервных волокон в ответ на митохондриальную гибель и развитие оксидативного стресса может отмечаться МРТ-картина, сходная с демиелинизирующим оптическим невритом, что на этом этапе часто затрудняет диагностику. Также наряду с усилением МР-сигнала от зрительных структур отмечаются случаи накопления КВ участками ЗН прехиазмальной части или хиазмы, что, вероятно, обусловлено повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. В подобной клинической ситуации, безусловно, требуется проведение широкого спектра биохимических и иммунологических исследований для исключения альтернативных диагнозов. В то же время скорость прогрессирования атрофических изменений в зрительных трактах у разных пациентов может существенно различаться. Ряд исследователей сообщают, что в большинстве случаев МРТ не выявляет специфических изменений между МР-картиной на ранних и поздних сроках НОНЛ. Однако у пациентов с НОНЛ с более распространенным поражением зрительного пути

по данным МРТ регистрируется более тяжелый зрительный дефицит.

Стоит обратить внимание, что у больных с НОНЛ могут выявляться очаговые изменения в белом веществе головного мозга, которые ошибочно расцениваются как демиелинизирующий процесс. Однако, за исключением редких случаев сосуществования НОНЛ и РС, данные изменения носят неспецифический характер, обусловленный, вероятно, митохондриальной дисфункцией, а не аутоиммунной демиелинизацией. Таким образом, МРТ позволяет локализовать области мозга, структуры и процессы, связанные с определенными типами потери зрения. Выявление МРТ-изменений, характерных для НОНЛ, поможет в дальнейшем существенно облегчить дифференциальную диагностику с другими оптическими нейропатиями, в том числе связанными с демиелинизирующими заболеваниями, что обусловливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(1):24-28. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283347b27
2. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies — disease mechanisms and therapeutic strategies. *Progr Retin Eye Res*. 2011;30(2):81-114. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.11.002
3. Poincenot L, Pearson AL, Karanjia R. Demographics of a Large International Population of Patients Affected by Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2020;127(5):679-688. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.014
4. https://www.mitomap.org//bin/view.pl/MITOMAP/MutationsLHON
5. Stenton SL, Sheremet NL, Catarino CB, et al. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest*. 2021;131(6):e138267. https://doi.org/10.1172/jci138267
6. Шеремет Н.Л., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Новые возможности диагностики наследственных оптических нейропатий. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5.2):361-366. Sheremet NL, Krylova TD, Tsygankova PG. New possibilities in diagnosis of hereditary optic neuropathies. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5.2):361-366 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052361
7. Мураховская Ю.К., Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Аутосомно-рецессивные оптические нейропатии: генетические варианты, клинические проявления. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(6):116-122. Murakhovskaya YuK, Sheremet NL, Shmelkova MS, Krylova TD, Tsygankova PG. Autosomal recessive optic neuropathies: genetic variants, clinical manifestations. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(6):116-122 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138061116
8. Елисеева Д.Д., Калашникова А.К., Брюхов В.В., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Мураховская Ю.К., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова М.Н., Шеремет Н.Л. Наследственная оптическая нейропатия в сочетании с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):122-132. Eliseeva DD, Kalashnikova AK, Bryukhov VV, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Murakhovskaya YuK, Krylova TD, Tsygankova PG, Zakharova MN, Sheremet NL. Hereditary optic neuropathy associated with demyelinating diseases of the central nervous system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):122-132 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2023123072122
9. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, Rovira A, Ciccarelli O, Dotti MT, Filippi M, Frederiksen JL, Giorgio A, Küker W, Lukas C, Rocca MA, De Stefano N, Toosy A, Yousry T, Palace J. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: The relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):537-542. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308186
10. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, La Morgia C, Barboni P, Carelli V. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. *Acta Neuropathologica*. 2016;132(6):789-806. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1625-2
11. Carelli V, Hawlina M, Klopstock T, Vignal-Clermont C, Yu-Wai-Man P. Leber's Hereditary Optic Neuropathy — A Global Perspective. *Eur Ophthalm Rev*. 2019;13(Suppl 2):3-7.
12. Borrelli E, Triolo G, Cascavilla ML, et al. Changes in Choroidal Thickness follow the RNFL Changes in Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Sci Rep*. 2016;6:37332. https://doi.org/10.1038/srep37332
13. Hofhaus G, Johns DR, Hurko O, Attardi G, Chomyn A. Respiration and growth defects in transmitochondrial cell lines carrying the 11778 mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Biol Chem*. 1996;271:13155-13161. https://doi.org/10.1074/jbc.271.22.13155
14. Carelli V, La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic neuropathies: the tip of the neurodegeneration iceberg. *Hum Mol Genet*. 2017;26(R2):R139-R150. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx273
15. Botelho GIS, Salomao SR, Tengan CH, Karanjia R, Moura FV, Rocha DM, da Silva PBE, Fernandes AG, Watanabe SES, Sacai PY, Belfort R Jr, Carelli V, Sadun AA, Berezovsky A. Impaired Ganglion Cell Function Objectively Assessed by the Photopic Negative Response in Affected and Asymptomatic Members From Brazilian Families With Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Front Neurol*. 2021;18(11):628014. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.628014
16. Chun BY, Rizzo JF 3rd. Dominant optic atrophy: updates on the pathophysiology and clinical manifestations of the optic atrophy 1 mutation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):475-480. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000314
17. Yu-Wai-Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG. Optic neuropathies —importance of spatial distribution of mitochondria as well as function. *Med Hypotheses*. 2005;65(6):1038-1042. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.10.021
18. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Новиков И.А., Брюхов В.В. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике нейродегенеративных изменений зрительного пути при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(2):59-63. Erichev VP, Panyushkina LA, Novikov IA, Briukhov VV. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(2):59-63 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2015131259-63
19. Vaphiades MS, Phillips PH, Turbin RE. Optic nerve and chiasmal enhancement in leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):104-105. https://doi.org/10.1097/00041327-200303000-00057
20. Vaphiades MS, Newmann NJ. Optic nerve enhancement on orbital magnetic resonance imaging in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 1999;19:238-239.
21. Honda H, Tsujihata M, Ochi M, Satoh A, Tomita I, Fujikawa A. [Hyperintense optic nerve lesion on T2-weighted MRI imaging in the acute stage of Leber's hereditary optic neuropathy: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2006;46(4):294-296.
22. Lamirel C, Cassereau J, Cochereau I, et al. Papilloedema and MRI enhancement of the prechiasmal optic nerve at the acute stage of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:578-580. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.174953
23. Furuki M, Ohkubo T, Ota K, Ishikawa K, Yokota T, Mizusawa H. [Optic nerve swelling and gadolinium contrast enhancement on magnetic resonance imaging in the subacute stage of Leber's hereditary optic neuropathy: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52(2):102-105. https://doi.org/10.5692/clinicalneurol.52.102

24. Kermode AG, Moseley IF, Kendall BE, et al. Magnetic resonance imaging in Leber's optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:671-674. https://doi.org/10.1136/jnnp.52.5.671
25. Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated optic neuritis. *Arch Neurol*. 1986;43:452-455. https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520050032017
26. Adams JH, Blackwood W, Wilson J. Further clinical and pathological observations on Leber's optic atrophy. *Brain*. 1966;89:15-26. https://doi.org/10.1093/brain/89.1.15
27. Kwittken J, Barest HD. The neuropathology of hereditary optic atrophy (Leber's disease): the first complete anatomic study. *Am J Pathol*. 1958;34: 185-207.
28. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1995; 118(Pt 2):319-337. https://doi.org/10.1093/brain/118.2.319
29. Mashima Y, Oshitari K, Imamura Y, et al Orbital high resolution magnetic resonance imaging with fast spin echo in the acute stage of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:124-127. https://doi.org/10.1136/jnnp.64.1.124
30. Guy J, Mancuso A, Quisling RG, Beck R, Moster M. Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in optic neuropathies. *Ophthalmology*. 1990;97(5):592-600.
31. Mercuri MA, White H, Oliveira C. Vision Loss and Symmetric Basal Ganglia Lesions in Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(4):411-413. https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000524
32. Inglese M, Rovaris M, Bianchi S, et al. Magnetic resonance imaging, magnetisation transfer imaging, and diffusion weighted imaging correlates of optic nerve, brain, and cervical cord damage in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:444-449. https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.444
33. Blanc C, Heran F, Habas C, Bejot Y, Sahel J, Vignal-Clermont C. MRI of the Optic Nerves and Chiasm in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(4):434-437. https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000621
34. Cui S, Yang L, Jiang H, et al. Clinical Features of Chinese Sporadic Leber Hereditary Optic Neuropathy Caused by Rare Primary mtDNA Mutations. *J Neuroophthalmol*. 2020;40(1):30-36. https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000799
35. Kogachi K, Ter-Zakarian A, Asanad S, Sadun A, Karanjia R. Toxic medications in Leber's hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion*. 2019;46: 270-277. https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.07.007
36. Zhao J, Zhang Q, Wang J. Magnetic Resonance Imaging Findings in the Pregeniculate Visual Pathway in Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2022;42(1):e153-e158. https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001383
37. Batioğlu F, Atilla H, Eryilmaz T. Chiasmal high signal on magnetic resonance imaging in the atrophic phase of leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):28-30. https://doi.org/10.1097/00041327-200303000-00007
38. Chow-Wing-Bom HT, Callaghan MF, Wang J, et al. Neuroimaging in Leber Hereditary Optic Neuropathy: State-of-the-art and future prospects. *Neuroimage Clin*. 2022;36:103240. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103240
39. Sadun AA, Carelli V, Bose S, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Ahrens ET. First application of extremely high-resolution magnetic resonance imaging to study microscopic features of normal and LHON human optic nerve. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1085-1091. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01027-8
40. Jonak K, Krukow P, Symms M, Maciejewski R, Grochowski C. Neuroanatomical Changes in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Clinical Application of 7T MRI Submillimeter Morphometry. *Brain Sci*. 2020;10(6):359. https://doi.org/10.3390/brainsci10060359
41. Ott BR, Cohen RA, Gongvatana A, et al. Brain ventricular volume and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(2):647-657. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1406
42. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):42-53. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70263-0
43. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al. MR-based brain and cerebrospinal fluid measurement after traumatic brain injury: correlation with neuropsychological outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(1):1-10.
44. Jančić J, Dejanović I, Radovanović S, et al. White Matter Changes in Two Leber's Hereditary Optic Neuropathy Pedigrees: 12-Year Follow-Up. *Ophthalmologica*. 2016;235(1):49-56. https://doi.org/10.1159/000441089
45. Ong E, Biotti D, Abouaf L, Louis-Tisserand G, Tilikete C, Vighetto A. Teaching neuroimages: chiasmal enlargement and enhancement in Leber hereditary optic neuropathy. *Neurology*. 2013;81(17):e126-e127. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a95698
46. Van Westen D, Hammar B, Bynke G. Magnetic resonance findings in the pregeniculate visual pathways in Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophtalmol*. 2011;31:48-51. https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3181f3f203
47. Phillips PH, Vaphiades M, Glasier CM, Gray LG, Lee AG. Chiasmal enlargement and optic nerve enhancement on magnetic resonance imaging in leber hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):577-579. https://doi.org/10.1001/archopht.121.4.577
48. Barnes D, McDonald WI, Landon DN, Johnson G. The characterization of experimental gliosis by quantitative nuclear magnetic resonance imaging. *Brain*. 1988;111(Pt 1):83-94. https://doi.org/10.1093/brain/111.1.83
49. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim CC. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics*. 2011;31(1):5-30. https://doi.org/10.1148/rg.311105041
50. Kuker W, Weir A, Quaghebeur G, Palace J. White matter changes in Leber's hereditary optic neuropathy: MRI findings. *Eur J Neurol*. 2007;14:591-593. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01757.x
51. Parry-Jones AR, Mitchell JD, Gunarwardena WJ, Shaunak S. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol*. 2008;8:118-121. https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.139360
52. Lev D, Yanoov-Sharav M, Watemberg N, Leshinsky-Silver E, Lerman-Sagie T. White matter abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy due to the 3460 mitochondrial DNA mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002; 6(2):121-123. https://doi.org/10.1053/ejpn.2001.0558
53. Barcella V, Rocca MA, Bianchi-Marzoli S, et al. Evidence for retrochiasmatic tissue loss in Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1900-1906. https://doi.org/10.1002/hbm.20985
54. Tian Q, Wang L, Zhang Y, et al. Brain Gray Matter Atrophy and Functional Connectivity Remodeling in Patients With Chronic LHON. *Front Neurosci*. 2022;16:885770. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.885770
55. Grochowski C, Jonak K, Maciejewski M, Stępniewski A, Rahnama-Hezavah M. Alteration within the Hippocampal Volume in Patients with LHON Disease-7 Tesla MRI Study. *J Clin Med*. 2020;10(1):14. Epub 2020 Dec 23. https://doi.org/10.3390/jcm10010014

Поступила 14.03.2024
Received 14.03.2024
Принята в печать 13.06.2024
Accepted 13.06.2024