

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при биполярном аффективном расстройстве. Систематизированный обзор

Маркин К.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. Сложности диагностики биполярного аффективного расстройства (БАР) обуславливают необходимость поиска его возможных маркеров. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп) представляет собой перспективный неинвазивный метод, позволяющий уточнить патофизиологические характеристики психических и неврологических заболеваний *in vivo*. Объем накопленных в мировом научном сообществе данных об изменениях спонтанной активности и функциональной коннективности (ФК) областей головного мозга при БАР требует качественного синтеза для определения спектра нарушений. Проведен систематизированный обзор с целью обобщения изменений, характерных для пациентов с БАР по данным фМРТп. Качественный синтез результатов 9 систематических обзоров и 6 мета-анализов позволил определить изменения спонтанной активности и ФК наиболее характерные для БАР, подтверждая единство функциональных нарушений у пациентов с данным расстройством. При этом маниакальное состояние чаще всего ассоциировано с повышением активности миндалевидного тела и снижением его ФК с лобным отделом, снижением активности поясной коры и повышением её ФК с полосатым телом. Для депрессивной фазы наиболее характерны нарушения ФК внутри сети пассивного режима работы мозга, преимущественно связанные с задней поясной корой. Функциональные изменения при эутимии могут отражать остаточные проявления одной из экстацербационных фаз или могут быть связаны с наличием в анамнезе психотического эпизода. Кроме того, впервые в России проведен сравнительный анализ возможных методов количественного синтеза данных фМРТп.

Ключевые слова: БАР, нейровизуализация, фМРТ, мания, биполярная депрессия, функциональная коннективность.

Информация об авторе

Маркин Кирилл Валерьевич* — e-mail: vmeda.work@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>

Как цитировать: Маркин К.В. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при биполярном аффективном расстройстве. Систематизированный обзор. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:15-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-800>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder. A systematized review

Kirill V. Markin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Review article

Summary. Bipolar affective disorder (BD) is a complex mental illness that presents diagnostic challenges due to its heterogeneous nature. As a result, identifying potential markers for the disorder is crucial for effective diagnosis and treatment. Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) is a promising non-invasive technique that provides a window into the pathophysiological characteristics of psychiatric and neurological diseases *in vivo*. The amount of data accumulated in the scientific community regarding changes in spontaneous activity and functional connectivity of brain regions in BD necessitates a comprehensive synthesis to determine the spectrum of disorders. Accordingly, a systematic review of reviews was conducted to summarize the changes characteristic of patients with BD as measured by fMRI. Qualitative synthesis of results of nine systematic reviews and six meta-analyses has allowed the definition of changes in spontaneous

activity and functional connectivity most characteristic for BD, confirming the unity of functional disturbances of this nosological unit. The findings of the review indicate that the manic state in BD is often associated with increased activity of the amygdala and decreased functional connectivity between the amygdala and frontal regions. Conversely, the depressive phase is characterized by abnormalities of functional connectivity within the default mode network, particularly in relation to the posterior cingulate cortex. Changes in functional connectivity during periods of euthymia may reflect residual manifestations of one of the exacerbation phases or may be associated with a history of a psychotic episode. Furthermore, a comparative analysis of possible methods of quantitative fMRI data synthesis has been conducted for the first time in Russia, which is a valuable contribution to the field.

Keywords: BD, neuroimaging, fMRI, mania, bipolar depression, functional connectivity.

Information about the author

Kirill V. Markin* — e-mail: vmeda.work@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>

To cite this article: Markin KV. Resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder. A systematized umbrella review. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:15-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-800>. (In Russ.)

Conflict of interest: the author declare no conflicts of interest.

Биполярное аффективное расстройство (БАР), впервые описанное Жан-Пьером Фальре еще в 1854-м году [42], характеризуется наличием чередующихся маниакальных и депрессивных эпизодов [11]. Дебют заболевания, преимущественно, в 20-ти летнем возрасте [28], чаще протекает в виде депрессивного эпизода, что влечет за собой нередкую постановку ошибочного диагноза депрессивного расстройства [57]. Дополнительные диагностические трудности возникают в результате наличия психотической симптоматики (до 75%) в ходе маниакальных эпизодов, в ряде случаев рассматриваемой в призме расстройств шизофренического спектра [4, 11]. Очевидная на первый взгляд полнота клинических особенностей мании и депрессии сглаживается наличием смешанных эпизодов, а также часто сохраняющейся подпороговой симптоматикой в период ремиссии [48]. Закономерно возникает вопрос о патофизиологических особенностях функционирования головного мозга в различных фазах БАР. Кроме того, актуальными остаются трудности диагностики БАР II типа, которое характеризуется наличием гипоманиакальных и депрессивных эпизодов, ведущие к неадекватной терапевтической тактике и ухудшению прогноза заболевания [5]. Актуальность проблемы диагностики подкрепляется эпидемиологическими данными, свидетельствующими о широкой распространенности БАР (около 1-2% населения) [34] и немалом уровне инвалидизации (17-е место среди всех заболеваний) [49] на фоне высокой наследуемости (до 85%) [2].

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) сочетает в себе возможности более подробного изучения патофизиологических аспектов заболевания и потенциального формирования его диагностических маркеров. Имеющиеся преимущества наряду с неинвазивной техникой выполнения могут быть использованы как в совершенствовании патогенетических теорий возникновения и течения аффективных расстройств, так и в целях повышения качества диагностики

БАР. В основе метода фМРТ лежит оценка сигнала, основанного на показателях уровня насыщения крови кислородом — BOLD-сигнала (blood oxygenation level dependence) [32]. Благодаря различным видам анализа его характеристик можно косвенно оценить активность тех или иных областей мозга [54, 58] или степень корреляции BOLD-сигнала в анатомически удаленных областях — функциональную коннективность (ФК) [9, 10, 15, 27, 35, 43, 59]. В зависимости от сформулированной гипотезы исследования, методы фМРТ можно разделить на «основанные на задаче» (для оценки когнитивных, эмоциональных и иных функций мозга) и «в состоянии покоя» (фМРТп) [22]. Использование фМРТп существенно проще в техническом плане, а также открывает возможности для оценки наиболее полной функциональной архитектуры головного мозга, хотя и имеет ряд ограничений [55]. Краткая характеристика наиболее часто используемых методов фМРТп в современных исследованиях приведена в Табл.1.

Широкое применение указанных методов с целью оценки функционирования головного мозга у пациентов с БАР привело к накоплению крупного массива данных, зачастую противоречивых. Более того, имеющиеся исследования качественного и количественного синтеза первичных данных, в свою очередь, также требуют обобщения с целью формирования компендиума перед внедрением информации на клинический этап.

Краткий обзор имеющихся отечественных публикаций по поисковому запросу «биполярное расстройство» (791 статья на 22.01.2023 г.) в научной электронной библиотеке eLibrary отразил лишь одно оригинальное исследование, использовавшее методы фМРТ с задачей для оценки эффективности низких доз кветиапина для коррекции импульсивности у пациентов с БАР [3], а нарративные обзорные статьи методов диагностики демонстрировали относительно краткую характеристику накопленных на сегодня мировых данных по освещаемой проблеме [1, 6]. С учетом отсутствия в российском научном сегменте упо-

Таблица 1. Основные методы оценки спонтанной активности, функциональной и эффективной коннективности в состоянии покоя
Table 1. Main methods for assessing spontaneous activity, functional and effective connectivity at rest

Оригинальное название метода	Перевод	Основной принцип метода
ALFF (Amplitude of Low Frequency Fluctuations) [58]	Амплитуда низкочастотных колебаний	Оценка мощности низкочастотных колебаний BOLD-сигнала в пределах заданной области интереса, на основе которых отражается спонтанная нейронная активность области мозга
ReHo (Regional Homogeneity) [54]	Региональная однородность	Оценка сходства соседних вокселей в отношении временных характеристик BOLD-сигнала в заданной области интереса, с отражением локальной когерентности нейронов в этой области
Seed-based FC (Functional Connectivity) [15]	Функциональная коннективность интересующих областей	Оценка корреляции активности между заданной областью и другими областями мозга для выявления функциональных связей между областями мозга
VMPC (Voxel-Mirrored Homotopic Connectivity) [59]	Функциональная коннективность гомотопических областей мозга	Оценка функциональной связи (на основе схожести BOLD-сигнала) между гомотопическими регионами (т.е. регионами в левом и правом полушариях)
ICA (Independent Component Analysis) [10]	Независимый компонентный анализ	Выявление пространственно независимых паттернов мозговой активности с последующим объединением схожих паттернов в нейросети
ECM (Effective Connectivity Mapping) [43]	Эффективное картирование связности	Оценка коннективности между регионами путем моделирования причинно-следственного влияния одного региона на другой
DC (Dynamic Connectivity) [27]	Динамическая коннективность	Оценка изменений паттернов коннективности (схожести BOLD-сигнала) с течением времени (в рамках сканирования)
Graph theory analysis [9]	Анализ графов	Применяется к нейросетям мозга, построенным на основе функциональной коннективности. Анализ позволяет оценить плотность сети, степень узлов, силу связи, коэффициент кластеризации и глобальную эффективность, что способствует изучению организации и эффективности сетей мозга
MVPA (Multi-Variate Pattern Analysis) [35]	Многомерный анализ паттернов	Оценка структуры активности между всеми вокселями в мозге, а не среднего уровня активности интересующих областей.

минаний о вариантах количественного синтеза нейровизуализационных данных, представляется целесообразным включение их краткой характеристики в данный обзор (Табл.2). Более подробное описание каждого из методов изложено в статье Radua и Mataix-Cols [39].

Одним из возможных методов синтеза накопленных знаний является систематизированный обзор литературы (systematized review), который содержит в себе элементы систематического обзора и позволяет сгруппировать имеющиеся данные по определенной теме, выявить возможные пробелы в имеющихся научных знаниях, а также подготовиться к проведению собственного систематического обзора [21]. Преследуя указанные цели, был сформирован исследовательский вопрос: какие изменения характерны для пациентов с БАР по данным фМРТп? Учитывая колоссальный объем накопленных знаний по данной теме, в качестве наиболее рационального первого русскоязычного варианта синтеза доказательств был выбран метод обзор обзоров [25].

Методы и материалы. Систематизированный обзор проводился на основании международных рекомендаций по написанию зонтичного обзора (обзора обзоров) [7], с использованием программ-

ного обеспечения «Nested Knowledge». Протокол систематизированного обзора не был зарегистрирован и опубликован, но может быть предоставлен по запросу. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Embase, DOAJ, ClinicalTrials.gov. Ручной поиск с целью выявления дополнительных источников выполнялся среди списков литературы включенных систематических обзоров и мета-анализов. Единый для всех баз данных поисковый запрос был сформулирован следующим образом: («bipolar disorder» OR «bipolar affective disorder» OR «mania» OR «bipolar depression») AND («fMRI» OR «functional magnetic resonance imaging» OR «network» OR «functional connectivity» OR «resting state»). Поиск исследований был проведен 25.01.2023 г. Учитывая планы на проведение собственного мета-анализа по данным оригинальных исследований, фильтры, позволяющие выделить только систематические обзоры и мета-анализы не устанавливались.

Отбор публикаций на всех этапах проводился одним автором. Критериями включения отбираемых исследований были:

- Оценка изменений функциональной активности и коннективности областей мозга у пациентов с БАР в сравнении с контрольной группой на основе данных фМРТп;

Таблица 2. Основные методы мета-анализа нейровизуализационных данных Table 2. Main methods of meta-analysis of neuroimaging data					
Метод	Основы метода	Оценка веса исследований	Контроль неоднородности	Коррекция множественных сравнений	Результат и интерпретация
ALE (Activation Likelihood Estimation) — Оценка вероятности активации [17]	Координатный мета-анализ с использованием модели случайных эффектов	Частично (только по размеру выборки)	Остаточная неоднородность не включается в весовые коэффициенты, но повышение или снижение активности противопоставляется друг другу	Коррекция групповой вероятности ошибки первого рода (FWE) на уровне кластера в рамках пространственного сходства	Карта конвергенции, показывающая области значимой активации конкретных областей в разных исследованиях (чем выше конвергенция, тем вероятнее активность области)
MKDA (Multilevel Kernel Density Analysis) — Многоуровневый анализ плотности ядра [50]	Мета-анализ на основе оценки вокселей с использованием непараметрического подхода к оценке плотности ядер				Пиковая вероятность (значимость) — чем выше, тем вероятнее область вовлечена в патофизиологический процесс
SDM (Signed Differential Mapping) — Картирование на основе областей интересов [38]	Мета-анализ на основе оценки вокселей с использованием параметрического подхода	Полностью (по размеру выборки и точности исследования)	Остаточная неоднородность правильно включена в коэффициенты веса каждого исследования	Коррекция Бенджамина-Хохберга (FDR) на уровне вокселей в рамках пространственного сходства	Карта значимых различий в активации или коннективности областей мозга между сравниваемыми группами позволяет оценить не только наличие изменений, но и их качественный характер (положительные/отрицательные)
Effect Size Signed Differential Mapping (ES-SDM) — Картирование на основе областей интересов с учетом размера эффекта	Аналогичен SDM, но рассчитывает размеры эффектов на основе координат, представленных в исследованиях				Аналогичная карта с указанием размеров эффекта. Положительный размер эффекта указывает на увеличение активации, отрицательный — на её уменьшение
Anisotropic kernels for Effect Size Signed Differential Mapping (AES-SDM) — Картирование на основе областей интересов с учетом размера эффекта с учетом сглаживания	Улучшает ES-SDM путем интеграции анизотропных ядер для пиков активации, которые присваивают различные значения соседним вокселям на основе пространственной корреляции между ними. Это позволяет оптимизировать чувствительность и специфичность для достижения баланса между частотой ошибок первого и второго рода.				Аналогичная карта с учетом информации о различной значимости вокселей в каждом ядре

Продолжение табл. 2

Signed Differential Mapping via permutation of subject images (SDM-PSI) — Картирование на основе областей интересов с применением пермутационных тестов	Позволяет снизить вероятность эффекта множественных сравнений			Коррекция групповой вероятности ошибки первого рода (FWE) на основе пермутационных тестов	Карта значимых различий в активации или коннективности областей мозга между сравниваемыми группами с указанием размеров эффекта
---	---	--	--	---	---

- Как минимум 10 респондентов в исследуемой и контрольной группах;
- Исследование проводилось на взрослых респондентах (от 18 лет).
- Критерии невключения:
- Отсутствие резюме и/или полного текста исследования;
- Исследования серого сегмента литературы (препринты, тезисы конференций, статьи в нерецензируемых журналах), а также протоколы исследований;
- Несоответствующий тип (дизайн) исследования (нарративные обзоры, клинические случаи).

В рамках настоящей публикации из отобранных статей на финальном этапе исключались оригинальные исследования. После общей оценки всех исследований, в том числе и оригинальных, для данного систематизированного обзора были выделены включенные систематические обзоры и мета-анализы.

В качестве основных извлекаемых для анализа параметров публикации были: 1) первый автор и год публикации; 2) основной исследовательский вопрос в рамках оценки фМРТп данных; 3) основные результаты. Дополнительно для мета-анализов учитывались: 1) методы оценки функциональных изменений головного мозга в отбираемых для мета-анализа исследованиях; 2) суммарная дифференцированная выборка опытной и контрольной групп; 3) базы данных для поиска отбираемых исследований; 4) метод мета-анализа. В систематических обзорах, посвященных оценке данных иных от функциональных (например, оценке объема серого вещества или трактографических данных, как и любые данные фМРТ с задачей), извлекались результаты исключительно в рамках парадигмы изменений фМРТп. В случае наличия подгрупп пациентов с БАР, таких как, актуальная фаза расстройства (мания, депрессия, эутимия), учета наличия психотической симптоматики в анамнезе в рамках течения БАР или оценки медикаментозного влияния, данные извлекались с учетом этих дифференциальных параметров.

Оценка качества включенных исследований не проводилась. Синтез информации осуществлялся в рамках отдельного сравнения результатов качественного (систематические обзоры) и количественного (мета-анализы) обобщения данных на

основе извлеченных результатов с учетом дифференцированных подгрупп в виде таблиц и текста.

Результаты. По результатам проведенного поиска из первоначально идентифицированных 10521 публикации в актуальный систематизированный обзор обзоров были включены 15 обзорных исследований, из которых 9 представляли собой систематические обзоры, а 6 — мета-анализы. Подробная схема отбора исследований представлена на Рисунке 1.

Отобранные систематические обзоры рассматривали различные аспекты изменений фМРТп у пациентов с БАР (см. табл. 3 и табл. 4). В частности, обобщение исследований, оценивающих изменения, характерные для состояния ремиссии, глобально свидетельствовали о стабильности (отсутствии различий в сравнении с нейротипичными респондентами) основных нейросетей [44]. Хотя и отмечалось наличие некоторых локальных изменений, связанных с изменением ФК между миндалевидным телом и лобными отделами коры, стоит отметить, что наиболее характерны эти изменения были для пациентов в эутимии с наличием в анамнезе аффективного эпизода с психотическими включениями [26, 44, 47]. При этом, систематический обзор, с детальным изучением психотических состояний у пациентов с БАР свидетельствовал о внутрисетевом разобщении между областями сети пассивного режима работы мозга (СППР) и сети выявления значимости (СВЗ) на фоне повышения ФК мезолимбических структур с элементами центральной исполнительной сети (ЦИС), а также повышением активности таламуса и миндалевидного тела [8].

Наиболее вовлеченными в патогенез фаз экзацирации БАР являются: миндалевидное тело, медиальная и вентролатеральная префронтальная кора, орбитофронтальная кора, полосатое тело, поясная кора. Маниакальная фаза БАР может быть ассоциирована с повышением активности миндалевидного тела [26, 44] и снижением его ФК с орбитофронтальной корой [14], медиальной префронтальной корой [26], а также со снижением активности поясной коры [14] и её повышенной ФК с полосатым телом [29], также отмечалось повышение активности теменной коры (по результатам 1 исследования) [23]. Для депрессивной фазы наиболее характерные изменения включали: разобщение между структурами СППР, СВЗ, лобно-затылочных сетей [14], снижение ФК между



Рис. 1. Блок-схема идентификации и отбора источников литературы
Fig. 1. PRISMA flowchart for identifying and selecting literature sources

Таблица 3. Систематические обзоры, оценивающие изменения спонтанной активности и функциональной связности головного мозга у пациентов с БАР

Table 3. Systematic reviews assessing changes in spontaneous activity and functional connectivity in patients with BD

Первый автор, год публикации	Число исследований, включенных в обзор, которые используют метод фМРТп	Вопрос исследования (в рамках оценки фМРТп данных)	Основные результаты (у пациентов с БАР в сравнении с контрольной группой нейротипичных респондентов)
Syan F., 2018 [44]	23	Обобщение данных литературы о ФК в состоянии покоя у пациентов с БАР в период клинической ремиссии (эутимии) по сравнению с психически здоровыми респондентами	Независимый компонентный анализ: стабильность СПРР, ЦИС, СВЗ характеризует фазу ремиссии, а изменения в СПРР в период ремиссии характерны только для пациентов с психозом в анамнезе; Результаты анализа ФК интересующих областей были разнородны и иногда противоположны друг другу. Основными, наиболее часто исследуемыми и изменяющимися областями были: миндалевидно тело (повышенная активность характерна для маниакальной фазы), медиальная и вентролатеральная префронтальная кора и передняя поясная кора
Birur V., 2017 [8]	16	Определение общих патофизиологических паттернов психотических состояний, включая БАР, на основе изменений ФК	Снижение ФК внутри СПРР и с гиппокампом, веретеновидной извилиной и структурами ЦИС, а повышение с первичной зрительной корой. Повышение ФК между ЦИС и мезолимбическими областями. Снижение ФК внутри СВЗ. При этом, часть исследований сообщала об отсутствии изменений в СПРР и ЦИС. При изучении подкорковых областей изменения были зарегистрированы в активности таламуса и миндалевидного тела, но не в гиппокампе.
Laidi C., 2016 [30]	10	Оценка изменений ФК в ответ на психофармакотерапию	Результаты только одного исследования показали изменение активности язычной извилины и предклиний в рамках анализа амплитуды низкочастотных колебаний под влиянием приема антипсихотиков. Остальные девять исследований не выявили корреляции между изменением ФК и принимаемой терапией.
Hafeman D., 2012 [23]	2	Оценка изменений ФК при БАР, и, в частности, эффекта в ответ на психофармакотерапию	Установлены изменения ФК между префронтальной корой и миндалевидным телом, верхней височной извилиной, также отмечено снижение активации медиальной префронтальной коры на фоне повышения теменной, характеризующие пациентов с БАР. Однако, отсутствовали данные, подтверждающие влияние терапии на эти изменения.
Kotzalidis G., 2017 [29]	60	Проверка гипотезы «первичности мании» [18] путем сравнения изменений у пациентов с БАР, учитывая паттерн активности сети самооценки [53]	Повышение ФК в сети самооценки (между дорсальной передней поясной корой и полосатым телом) характеризовало маниакальную фазу, в то время как депрессивной фазе соответствовало преимущественное ослабление данной связи.
Saccaro L., 2023 [40]	3	Анализ ассоциаций иммунологических, воспалительных маркеров с изменениями ФК	Повышенный уровень С-реактивного белка был ассоциирован с повышением ФК между скорлупой и префронтальной корой у пациентов с БАР. При этом у депрессивных пациентов с БАР II наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем интерлейкинов 6 и 8 с изменениями ФК пре- и постцентральной извилин с островковой корой (по результатам двух отдельных оригинальных исследований)
Clayes E., 2022 [14]	70	Сравнение изменений фМРТп в маниакальной и депрессивной фазах (в сравнении с нейротипичными респондентами)	Биполярная депрессия характеризуется, преимущественно, изменениями в СПРР и возможной дисфункцией в СВЗ и лобно-затылочных сетях. Для биполярной (гипо)мании характерны снижение ФК между миндалевидным телом и орбитофронтальной корой, а также снижение активности поясной извилины. Стоит учесть, что значительная неоднородность внутри и между исследованиями позволяет свидетельствовать лишь о тенденциях изменений.

Vargas C., 2013 [47]	Обзор и оценка изменений фМРТп у пациентов с БАР	Наибольшие различия у пациентов с БАР презентовали изменения в ФК между медиальной префронтальной корой, передней поясной корой и лимбико-стриатальными структурами. В состоянии эутимии, в том числе, были обнаружены изменения в кортикально-лимбической коннективности, но в зависимости от других переменных, таких, например, как наличие в анамнезе психоза.
8		
Ho N., 2019 [26]	Оценка изменений активности и ФК миндалевидного тела	Состояние эутимии было связано с повышением ФК между миндалевидным телом и медиальной префронтальной корой, а снижение ФК между миндалевидным телом и поясной корой. Для пациентов в экзацербации характернее были противоположные изменения, в частности, снижение ФК между миндалевидным телом и префронтальными областями. Повышенная активность миндалевидного тела была характерна для маниакальной фазы, но не для депрессивной.
12		

Примечания: фМРТп — функциональная Магнитно-резонансная томография в состоянии покоя; ФК — функциональная коннективность; БАР — биполярное аффективное расстройство; СПРР — сеть пассивного режима работы мозга; СВЗ — сеть выявления значимости; ЦИС — центральная исполнительная сеть.

поясной корой и полосатым телом [29]. Примечательным является наличие отрицательной корреляции уровня интерлейкинов с изменениями ФК между островковой корой и сенсомоторными областями [40].

Оценка влияния терапии на изменение функциональных особенностей работы головного мозга была отражена только в двух систематических обзорах [23, 30], при этом, значимые изменения прослеживались только в одном оригинальном исследовании. Они отражали наличие ассоциации приема антипсихотиков и изменения активности язычной извилины и предклиний (структуры СПРР). Но стоит отметить, что большинство исследований свидетельствовали об отсутствии зависимости изменений активности мозга на фоне приема терапии.

Важным замечанием является постулирование высокой степени гетерогенности и обнаружения противоречивых результатов во включенных исследованиях авторами практически всех обзорных систематических обзоров.

Отобранные мета-анализы использовали различные методы количественного синтеза данных, такие как, оценка вероятности активации [41, 52], многоуровневый анализ плотности ядра [20] и различные варианты картирования на основе областей интересов [19, 37, 51]. При оценке вероятности активации всех областей мозга было обнаружено достоверно значимое изменение вентральной части задней поясной извилины (область СПРР), характерное, преимущественно, для депрессивной фазы БАР [41], в то же время, при детальном изучении вероятности активации структур СПРР, была зафиксирована сниженная активность задней поясной извилины и предклиний в рамках депрессивной фазы [52] и противоречивые данные об изменении ФК структур СПРР при сравнении пациентов с БАР и нейротипичных респондентов. Анализ функционирования нейросетей отразил наличие сниженной ФК внутри СПРР, в то время как повышение было за-

регистрировано внутри аффективной сети (АС) и ЦИС у пациентов с БАР [20, 51]. Повышенная коннективность между АС и СПРР, ЦИС была характерна, преимущественно для фаз экзацербации [51].

Примечательным отличием фаз экзацербации от эутимии были повышенная ФК между АС и сенсомоторной сетью и между СПРР и дорсальной сетью внимания, а сниженная ФК наблюдалась внутри СПРР и АС [51], а для мании, в частности, снижении ФК между АС и передней поясной извилиной [20]. В то же время эутимия характеризовалась компенсаторным повышением ФК внутри СПРР при снижении между АС и постцентральной извилиной [20, 51]. При прицельном изучении активности интересующих областей повышение было выявлено в нижней лобной извилине, правой верхней лобной извилине, островковой коре, правом полосатом теле, а снижение характерно для передней поясной коры, височных областей, правого таламуса, предклиний, левой постцентральной извилины [19, 37].

Обсуждение

По результатам фМРТп для пациентов с БАР характерны, преимущественно, изменения активности и ФК миндалевидного тела, полосатого тела, лобных областей мозга, поясной коры, а также соответствующие разобщения и изменения взаимодействия между СПРР, АС, ЦИС, СВЗ. Мозаичность нарушений фМРТ при патологическом аффекте и их релевантность отдельным клиническим фазам течения БАР обуславливают необходимость отражения нейрофизиологических данных с обязательным указанием актуальной клинической картины обследуемых пациентов. В частности, стоит иметь в виду, что приведенные отличия фМРТ в группах испытуемых характеризуют изменение функционирования головного мозга в рамках цельной нозологической единицы — БАР, но традиционно сложившийся в клинической практике синдромальный подход

<p>Таблица 4. Мета-анализы, оценивающие изменения спонтанной активности и функциональной связности головного мозга у пациентов с БАР в состоянии покоя Table 4. Meta-analyses assessing changes in spontaneous activity and functional connectivity in patients with BD at rest</p>					
Первый автор, год публикации	Метод(-ы) Выборка	Базы данных	Вопрос исследования (в рамках оценки фМРТ данных)	Метод мета-анализа; парадигма сравнений	Основные результаты
Gong J., 2020 [19] 10 (10)	ALFF БАР 494 (-Д 210/-Э 73/-М 59); КГ 593	PubMed Embase WoS SinoMed, CNKI WanFang	Оценка изменений низкочастотных колебаний у пациентов с БАР	AES-SDM БАР vs КГ БАР(-Д/-Э/-М) vs КГ	БАР vs КГ: ↑ нижняя лобная извилина билатерально, островковая кора билатерально, правая верхняя лобная извилина, правый височный полюс; ↓ левые задние мозжечковые доли, предклинья билатерально, левая передняя поясная кора, левая верхняя височная извилина.
Qi Z., 2022 [37] 21 (19)	ReHo БАР 708; КГ 1000	PubMed WoS Embase SinoMed CNKI WanFang	Оценка изменений региональной гомогенности у пациентов с БАР	AES-SDM, SDM-PSI БАР vs КГ	↑ в орбитальной части левой нижней лобной извилины, дорсолатеральной правой верхней лобной извилины, правой прямой извилины, правого полосатого тела, левой нижней затылочной извилины; ↓ в левой извилине Гешля, правой нижней височной извилине, правом таламусе, левой постцентральной извилине.
Wang Y., 2020 [51] 39 (30)	ФК БАР 1047 (-Д 405/-Э 493/-М 142); КГ 1081	PubMed WoS Embase	Оценка ФК нейросетей покоя (СПРР, АС) при БАР в экзacerbации и эутимии	AES-SDM БАР-Д,-М vs КГ БАР-Э vs БАР(-Д, -М)	БАР-Д,-М vs КГ: ↑ между структурами АС и СПРР, ЦИС и внутри самой сети; ↑ между структурами СПРР и ЦИС, ДСВ; ↓ внутри СПРР. БАР-Э vs КГ: ↑ между структурами АС и СПРР; ↓ между АС и СМС; ↑ внутри СПРР. БАР-Д,-М vs БАР-Э: ↑ между структурами АС и СМС; ↑ между СПРР и ДСВ; ↓ внутри АС и внутри СПРР.
Schumer M., 2023 [41] 150 (63)	ФК; ICA; VMHC; ALFF; ReHo; DC; ECM БАР 2218 (-Д 1107/-Э 526/-М 52); КГ 3034	PubMed	Оценка спонтанной активности и функциональных изменений в мозге при БАР	ALE БАР vs КГ БАР(-Д/-Э/-М) vs КГ	БАР vs КГ: высокий уровень конвергенции в задней поясной извилине. БАР-Д vs КГ: высокий уровень конвергенции в задней поясной извилине.
Gong J., 2021 [20] 40 (36)	ФК БАР 1526; КГ 1578	PubMed Embase WoS SinoMed CNKI WanFang	Оценка изменений ФК у пациентов с БАР	MKDA БАР vs КГ БАР(-Д/-Э/-М) vs КГ	БАР vs КГ: ↓ внутри СПРР; ↑ внутри АС, ВСВ, ЦИС; ↑ между АС и СПРР, ВСВ, ЦИС, таламусом; между ВСВ и таламусом, СПРР, ЦИС; между ЦИС и ВСВ; ↓ между ЦИС и СПРР. БАР-Э vs КГ: ↓ между АС и постцентральной извилиной БАР-М vs КГ: ↓ между АС и передней поясной извилиной

Продолжение табл. 4

<p>Xue C., 2023 [52] 57 (43)</p>	<p>ФК; ALFF; ReHo БАР 2166; КГ 2586</p>	<p>PubMed Ovid WoS</p>	<p>Спонтанная активность и функциональ- ные изменения в СППР при БАР</p>	<p>ALE БАР vs КГ БАР(-Д/- Э/-М) vs КГ</p>	<p>ФК (БАР vs КГ): ↑ левая поясная извилина, левая задняя поясная из- вилина, предклинье слева, билате- рально медиальная лобная извили- на, билатерально верхняя лобная извилина; ↓ левая поясная извилина, предклинье слева, левая нижняя теменная доля, левая прецентрально- ная извилина. ALFF (БАР vs КГ): ↓ левая поясная из- вилина, предклинье билатерально; ALFF (БАР-Д vs КГ): ↓ предклинье слева, правая поясная извилина</p>
--------------------------------------	--	--------------------------------	--	--	--

Примечания: фМРТ — функциональная Магнитно-резонансная томография; БАР — биполярное аффективное расстройство; БАР-Д — депрессивный эпизод биполярного аффективного расстройства; БАР-М — маниакальный эпизод биполярного аффективного расстройства; БАР-Э — фаза эутимии/ремиссии биполярного аффективного расстройства; КГ — контрольная группа нейротипичных респондентов; CNKI — Chinese National Knowledge Infrastructure; WoS — Web of Science; ФК — функциональная связность покоя областей интереса со всем остальным мозгом; ALFF — изменения низкочастотных колебаний; ReHo — региональная гомогенность; ДК — динамическая связность; ICA — анализ независимых компонент; VMHC — анализ связности гомотопических областей; ECM — эффективная связность; AES-SDM — картирование на основе областей интересов с учетом размера эффекта с учетом сглаживания; SDM-PSI — картирование на основе областей интересов с применением пермутационных тестов; МКДА — многоуровневый анализ плотности ядра; ALE — оценка вероятности активации; АС — аффективная нейросеть; СППР — сеть пассивного режима работы мозга; СВЗ — сеть выявления значимости; ЦИС — центральная исполнительная сеть; СМС — сенсомоторная нейросеть; ДСВ/ВСВ — дорсальная/вентральная нейросеть внимания.

определяет необходимость дифференцированно-го изучения пациентов с выделением гомогенных групп по фазе течения заболевания.

Депрессивная фаза, в основном, характеризуется наличием изменений внутри СППР и в её измененной ФК с другими компонентами. В частности, снижение активности задней поясной извилины сопровождалось снижением ФК внутри самой сети, то есть между её основными областями (задняя поясная кора, предклинье, медиальная префронтальная кора, и медиальные задние теменные области билатерально) [14, 41, 52]. Подтверждая гипотезу «первичности мании» [18], авторы отмечали, что базовое повышенное настроение и самооценка, характерные для преимущественного числа представителей общей популяции, у пациентов с БАР являются более выраженными. А степени их выраженности соответствует повышение активности в структурах мозга, тесно связанных с дофаминергической передачей [53]. Изменения в СППР часто описываются в работах, посвященных униполярной депрессии, однако, существенным отличием является то, что ФК между структурами СППР при депрессии повышается [24, 56], и способна нормализоваться на фоне приема антидепрессантов [36] или транскраниальной стимуляции [31]. Но недавние исследования на крупных выборках представляют альтернативную точку зрения, отражающую схожие функциональные изменения головного мозга у респондентов с биполярной и униполярной депрессией [16, 46], в связи с чем этот вопрос требует дополнительного рассмотрения. Авторы одного из

включенных мета-анализов свидетельствовали о наличии схожей активации медиальной префронтальной коры, островковой коры и мозжечка, в то время как различия были обнаружены среди активации лимбической системы и затылочных областей [19]. Следовательно, на данный момент не представляется возможным говорить о явных различиях уни- и биполярной депрессий, поэтому одним из направлений будущих исследований может являться прицельное изучение различий изменения ФК, преимущественно в СППР. Кроме того, ни один из включенных обзоров не выделял различия фМРТп между I и II типами БАР, хотя существенное количество оригинальных исследований проводили дифференциацию выборки на этом уровне.

Для маниакальной фазы наиболее характерные изменения включали увеличение активности миндалевидного тела и снижение его ФК с лобными областями, отражающее ослабление когнитивного контроля над возрастающей доминанцией связанных с эмоциями структур [8, 14, 20, 23, 26, 44, 51], что по некоторым данным может отражать усиление так называемой «иллюзии превосходства» [53] за счет повышения дофаминергической передачи, обуславливающей клинические проявления мании [14, 19, 20, 29, 37, 41]. Два мета-анализа [20, 51] определяют повышенную активность АС, включающей в себя основные структуры лимбической системы [45], а также отражают явное ее преобладание в период маниакальной фазы.

Функционирование головного мозга у пациентов с БАР в состоянии эутимии, предположитель-

но, является приближенным к функционированию здорового мозга, однако, часть остаточных (после фаз экзацербации) нарушений все же может быть характерно для неё [20, 44, 51]. Более того, эти изменения наиболее ярко могут быть выражены у пациентов с наличием аффективного эпизода с психотическими включениями в анамнезе [44]. В то время как общим для всего спектра психотических расстройств является снижение ФК лобно-теменной сети [8] и активности островковой коры [37] в состоянии покоя, однако, есть и ряд отличительных особенностей, позволяющих разграничить изменения характерные для БАР и расстройств шизофренического спектра [26, 37, 44].

Большинство оригинальных исследований проводятся с включением пациентов, принимающих терапию, что дополнительно затрудняет выявление биомаркеров БАР за счёт стёртой симптоматики и возможного влияния препаратов. При этом, только 2 систематических обзора были посвящены оценке влияния фармакотерапии на изменение функционирования головного мозга [23, 30]. Но и их результаты, преимущественно, свидетельствуют об отсутствии каких-либо изменений. Довольно перспективными могут быть исследования с включением первично обратившихся, не принимающих терапию или только начинающих её прием пациентов с оценкой дифференцированного эффекта различных психофармакологических групп препаратов.

Отдельный интерес представляют исследования, посвященные изучению здоровых родственников пробандов с БАР. В ходе отбора статей было обнаружено три мета-анализа, каждый из которых для оценки функциональных изменений включал только фМРТ исследования с выполнением задачи, что не позволяло включить их в обзор. Однако, изучение промежуточных фенотипов является крайне перспективным. Предполагается, что риск возникновения БАР связан с изменениями активности таламо-кортикальных и лимбических областей [13], миндалевидного тела, орбитофронтальной коры и теменной коры, а также гиперактивацией нижней лобной извилины [12]. При этом, анализ исследований, посвященных оценке функциональных изменений головного мозга у родственников пробандов с БАР, которые, предположительно, имеют высокий генетический риск возникновения БАР, не выявил значимых отличий в функциональной активности головного мозга [33]. Включенные в указанные три мета-анализа исследования имели небольшие объемы выборок, а также представляли объединение различных фМРТ-парадигм, что может существенным образом отражаться на общем уровне гетерогенности.

Ограничения. Все этапы систематизированного обзора выполнялись одним исследователем, что послужило выбору методологии (систематический обзор не может быть выполнен одним автором). Часть отобранных обзоров рассматривало в дополнение к функциональным нарушениям структурные изменения серого и белого вещества головного мозга, данные иных методов нейрови-

зуализации, но эти результаты не были включены в качественный синтез. Часть обзоров оценивала изменения фМРТ у пациентов с БАР в сравнении с депрессией, расстройствами шизофренического спектра, но данные дополнительных групп сравнения не учитывались при настоящем исследовании.

Не учитывались возможные ассоциации изменений ФК и спонтанной активности с результатами стандартизированных интервью и самоопросников. Существенное количество оригинальных статей были включены в рассмотрение более чем одного систематического обзора или мета-анализа, однако, этот фактор не учитывался в рамках проводимого синтеза. Помимо указанной авторами обзоров высокой гетерогенности оригинальных исследований, использование разных методов мета-анализа, а также нескольких атласов, содержащих отличный друг от друга структурный состав нейросетей, в частности различная трактовка термина АС (аффективной сети), набор структур СПРР, СВЗ, существенно повышали гетерогенность включенных в данный обзор публикаций и усложняли синтез информации.

Заключение

Проведенный систематизированный обзор позволил определить изменения спонтанной активности и ФК наиболее характерные для БАР, подтверждая единство функциональных нарушений головного мозга у пациентов данной нозологической единицы. При этом, маниакальное состояние чаще всего ассоциировано с повышением активности миндалевидного тела и снижением его ФК с лобным отделом, снижением активности поясной коры и повышением её ФК с полосатым телом. Для депрессивной фазы наиболее характерны нарушения ФК внутри СПРР, преимущественно связанные с задней поясной корой. Функциональные изменения при эутимии могут отражать остаточные проявления одной из экзацербационных фаз или могут быть связаны с наличием в анамнезе психотического эпизода. Будущие оригинальные исследования, посвященные оценке функциональных изменений активности головного мозга в состоянии покоя у пациентов с БАР, должны в обязательном порядке учитывать актуальную фазу, тип, наличие психотических эпизодов в анамнезе, фармакотерапию и этап её приема, длительность заболевания, а также проводить сравнение не только с группами контроля, но и внутри исследуемой группы. Систематизация данных, в том числе с помощью мета-анализа, необходима для комплексного сравнения актуальных фаз БАР (мании, депрессии, эутимии), возможного выявления характерных изменений при БАР II типа, влияния принимаемой психофармакотерапии.

Литература / References

1. Иванов М.В., Тумова М.А. Методы нейровизуализации: место и роль в персонализированной диагностике и терапии эндогенных психических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;4(101):105-110. Ivanov MV, Tumova MA. Neuroimaging techniques: place and role in personalized diagnosis and therapy of endogenous mental disorders. *Sibirskij Vestnik Psihiatrii i Narkologii*. 2018;4(101):105-110. (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4\(101\)-105-110](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4(101)-105-110).
2. Касьянов Е.Д., Меркулова Т.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования. *Генетика*. 2020;7(56):762-782. Kas'yanov ED, Merkulova TV, Kibitov AO, Mazo GE. Genetics of bipolar spectrum disorders: focus on family studies using whole exome sequencing. *Genetika*. 2020;7(56):762-782. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S001667582007005X>.
3. Морозова М.А., Потанин С.С., Бурминский Д.С. и др. Низкие дозы кветиапина (Сероквеля) в качестве корректора импульсивности у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;8(122):120-127. Morozova MA, Potanin SS, Burminskij DS et al. Low doses of Quetiapine (Seroquel) as an impulsivity corrector in patients with bipolar affective disorder in remission. *Zhurnal nevrologii i psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;8(122):120-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081120>.
4. Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В. и др. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:2-7. Mosolov SN, Shafarenko AA, Ushkalova AV et al. Formalized diagnosis of bipolar affective disorder in patients with paroxysmal schizophrenia and schizoaffective disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2014;3:2-7. (In Russ.).
5. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;2:2-12. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG et al. Diagnosis of bipolar affective disorder type II among patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2014;2:2-12. (In Russ.).
6. Петрова Н.Н., Бутома Б.Г., Дорофейкова М.В. Настоящее и будущее биомаркеров в диагностике эндогенных психических расстройств. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;2(11):289-296. Petrova NN, Butoma BG, Dorofejkova MV. Present and future of biomarkers in diagnostics of endogenous neuropsychiatric disorders. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2020;2(11):289-296. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.2.006>.
7. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Health*. 2015;13(3):132-40. <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000055>
8. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder — a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr*. 2017;3:15. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0013-9>
9. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):336-49. <https://doi.org/10.1038/nrn3214>
10. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001;14(3):140-51. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
11. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(1):58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
12. Cattarinussi G, Di Giorgio A, Wolf RC, Balestrieri M, Sambataro F. Neural signatures of the risk for bipolar disorder: A meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies. *Bipolar Disord*. 2019;21(3):215-27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12720>
13. Cattarinussi G, Bellani M, Maggioni E, Sambataro F, Brambilla P, Delvecchio G. Resting-state functional connectivity and spontaneous brain activity in early-onset bipolar disorder: A review of functional Magnetic Resonance Imaging studies. *J Affect Disord*. 2022;311:463-71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.055>
14. Claeys EHI, Mantingh T, Morrens M, Yalin N, Stokes PRA. Resting-state fMRI in depressive and (hypo)manic mood states in bipolar disorders: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110465. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110465>
15. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008>
16. DiGangi JA, Tadayyon A, Fitzgerald DA, Rabinak CA, Kennedy A, Klumpp H, et al. Reduced default mode network connectivity following combat trauma. *Neurosci Lett*. 2016;615:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.010>

17. Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Kurth F, Fox PT. Activation Likelihood Estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*. 2012;59(3):2349–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>
18. Ghaemi SN, Vohringer PA, Athanasios Koukopoulos' Psychiatry: The Primacy of Mania and the Limits of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):402–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>
19. Gong J, Wang J, Qiu S, Chen P, Luo Z, Wang J, et al. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020;10:353. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01036-5>
20. Gong J, Wang J, Chen P, Qi Z, Luo Z, Wang J, et al. Large-scale network abnormality in bipolar disorder: A multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2021;292:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.052>
21. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Inf Libr J*. 2009;26(2):91–108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
22. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(1):253–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
23. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):375–410. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x>
24. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):224–30. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.020>
25. Hasanpoor E, Hallajzadeh J, Siraneh Y, Hasan-zadeh E, Haghgoshayie E. Using the Methodology of Systematic Review of Reviews for Evidence-Based Medicine. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(6):775–8. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i6.15>
26. Ho NF, Li Hui Chong P, Lee DR, Chew QH, Chen G, Sim K. The Amygdala in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Synthesis of Structural MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Resting-State Functional Connectivity Findings. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(3):150–64. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000207>
27. Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*. 2013;80:360–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>
28. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):389–403. <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
29. Kotzalidis GD, Rapinesi C, Savoia V, Cuomo I, Simonetti A, Ambrosi E, et al. Neurobiological Evidence for the Primacy of Mania Hypothesis. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):339–52. <https://doi.org/10.1174/1570159X14666160708231216>
30. Laidi C, Houenou J. Brain functional effects of psychopharmacological treatments in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(11):1695–740. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.06.006>
31. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, et al. Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76(7):517–26. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>
32. Logothetis NK. The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal. *J Neurosci*. 2003;23(10):3963–71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-03963.2003>
33. Luna LP, Radua J, Fortea L, Sugranyes G, Fortea A, Fusar-Poli P, et al. A systematic review and meta-analysis of structural and functional brain alterations in individuals with genetic and clinical high-risk for psychosis and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;117:110540. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110540>
34. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–51. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
35. Nieto-Castanon A. Brain-wide connectome inferences using functional connectivity MultiVariate Pattern Analyses (fc-MVPA). *PLOS Comput Biol*. 2022;18(11):e1010634. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010634>
36. Posner J, Hellerstein DJ, Gat I, Mechling A, Klahr K, Wang Z, et al. Antidepressants Normalize the Default Mode Network in Patients With Dysthymia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):373–82. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.455>
37. Qi Z, Wang J, Gong J, Su T, Fu S, Huang L, et al. Common and specific patterns of functional and structural brain alterations in schizophrenia and bipolar disorder: a multimodal voxel-based meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2022;47(1):E32–47. <https://doi.org/10.1503/jpn.210111>
38. Radua J, Mataix-Cols D, Phillips ML, El-Hage W, Kronhaus DM, Cardoner N, et al. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical

- parametric maps. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2012;27(8):605–11.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.001>
39. Radua J, Mataix-Cols D. Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012;2:6.
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-6>
40. Saccaro LF, Crokaert J, Perroud N, Piguet C. Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2023;325:83–92.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.162>
41. Schumer MC, Chase HW, Rozovsky R, Eickhoff SB, Phillips ML. Prefrontal, parietal, and limbic condition-dependent differences in bipolar disorder: a large-scale meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Mol Psychiatry.* 2023.
<https://doi.org/10.1038/s41380-023-01974-8>
42. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry.* 1983;140(9):1127–33.
<https://doi.org/10.1176/ajp.140.9.1127>
43. Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with fMRI. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2010;1(3):446–59.
<https://doi.org/10.1002/wcs.58>
44. Syan SK, Smith M, Frey BN, Remtulla R, Kapczinski F, Hall GBC, et al. Resting-state functional connectivity in individuals with bipolar disorder during clinical remission: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2018;43(5):298–316.
<https://doi.org/10.1503/jpn.170175>
45. Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(3):1125–65.
<https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
46. Tozzi L, Zhang X, Chesnut M, Holt-Gosselin B, Ramirez CA, Williams LM. Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: Meta-analytic evidence and relationship with trait rumination. *NeuroImage Clin.* 2021;30:102570.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102570>
47. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network--functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(3):727–35.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.083>
48. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4:18008.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
49. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(2):171–8.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
50. Wager TD, Lindquist M, Kaplan L. Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2007;2(2):150–8.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsm015>
51. Wang Y, Gao Y, Tang S, Lu L, Zhang L, Bu X, et al. Large-scale network dysfunction in the acute state compared to the remitted state of bipolar disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *EBioMedicine.* 2020;54:102742.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102742>
52. Xue C, Zhang X, Cao P, Yuan Q, Liang X, Zhang D, et al. Evidence of functional abnormalities in the default mode network in bipolar depression: A coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;326:96–104.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.088>
53. Yamada M, Uddin LQ, Takahashi H, Kimura Y, Takahata K, Kousa R, et al. Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(11):4363–7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1221681110>
54. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage.* 2004;22(1):394–400.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030>
55. Zhang S, Li X, Lv J, Jiang X, Guo L, Liu T. Characterizing and Differentiating Task-based and Resting State fMRI Signals via Two-stage Sparse Representations. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(1):21–32.
<https://doi.org/10.1007/s11682-015-9359-7>
56. Zhou HX, Chen X, Shen YQ, Li L, Chen NX, Zhu ZC, et al. Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage.* 2020;206:116287.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116287>
57. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):935–40.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0608>
58. Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods.* 2008;172(1):137–41.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012>
59. Zuo XN, Kelly C, Di Martino A, Mennes M, Margulies DS, Bangaru S, et al. Growing Together and Growing Apart: Regional and Sex Differences in the Lifespan Developmental Trajectories of Functional Homotopy. *J Neurosci.* 2010;30(45):15034–43.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2612-10.2010>

Сведения об авторе

Маркин Кирилл Валерьевич — слушатель ординатуры кафедры психиатрии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 6. E-mail: vmeda.work@ya.ru

Поступила 25.03.2023

Received 25.03.2023

Принята в печать 15.06.2023

Accepted 15.06.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023