

DOI: 10.7868/S2658655X26060014  
УДК 616-073.756.8

Обзорная статья

## **Негативный BOLD-сигнал как способ комплиментарной характеристики мозгового обеспечения функций: потенциал использования в предхирургической подготовке методом функциональной магнитно-резонансной томографии**

**А.Д. Мызников<sup>1</sup>, Р.Ю. Селиверстов<sup>1,2</sup>, А.Д. Коротков<sup>1,\*</sup>, Г.Б. Алиев<sup>1</sup>,  
Д.В. Чередниченко<sup>1</sup>, М.Д. Дидур<sup>1</sup>, М.В. Киреев<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>*Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

<sup>2</sup>*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

<sup>3</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*\*E-mail: korotkov@ihb.spb.ru*

*Аннотация.* Предхирургическое картирование функционально значимых зон головного мозга методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) дает возможность оценить их расположение по отношению к мишени операции, позволяя более эффективно и безопасно спланировать объем нейрохирургического вмешательства. При этом, как правило, на основе данных о повышении BOLD-сигнала (т. н. позитивный BOLD-ответ, blood-oxygen level dependent, зависящий от уровня кислорода в крови) выявляют области мозга, уровень функциональной активности которых повышен при выполнении определенной деятельности (тестового задания). Однако, в соответствии с современными представлениями, в основе мозгового обеспечения любой деятельности лежит работа функциональных нейроанатомических систем, включающих ряд звеньев – структур и областей мозга, уровень функциональной активности которых при вовлечении в деятельность может как повышаться, так и снижаться. Снижение BOLD-сигнала, по форме кривой изменения интенсивности BOLD-сигнала во времени соответствующее «зеркальному» отражению позитивного BOLD-ответа и обозначаемое как «негативный BOLD-ответ», описано в литературе как одна из важных характеристик механизмов обеспечения деятельности, однако применения в диагностических целях этот феномен пока не нашел, что может быть связано с его многофакторной природой. Цель настоящего обзора – проанализировать роль негативного BOLD-ответа в реализации когнитивных и моторных функций человека и оценить потенциал его использования в рамках предхирургического картирования на основе фМРТ. В работе рассматриваются возможные механизмы возникновения негативного

BOLD-ответа, его связь с процессами торможения и вклад в обеспечение деятельности. Также описаны подходы к регистрации данного феномена, приведены конкретные клинические примеры и обсуждаются перспективы его внедрения в практику предоперационной диагностики.

*Ключевые слова:* функциональная магнитно-резонансная томография, функционально значимые зоны, глиальные опухоли, негативный BOLD-ответ, предхирургическое картирование

*Финансирование.* Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FMMW-2023-0005).

*Соблюдение этических стандартов.* Представленное исследование было одобрено Комитетом по этике Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Протокол № 1 от 02.02.2023 г.). Данные функциональной МРТ были получены из открытого доступа Human Connectome Project (HCP) в соответствии с правилами консорциума WU-Minn; авторы подтверждают соблюдение HCP Open Access Data Use Terms, включая обязательство по сохранению полной конфиденциальности и анонимности участников.

*Конфликт интересов.* Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

*Вклад авторов в публикацию.* МАД, СРЮ, КАД, АГБ, ЧДВ, ДМД, КМВ – идея работы; МАД, КАД, КМВ – обработка данных в публикацию; МАД, СРЮ, КАД, АГБ, ЧДВ, ДМД, КМВ – написание и редактирование манускрипта.

*Ссылка для цитирования:* Мызников А.Д., Селиверстов Р.Ю., Коротков А.Д., Алиев Г.Б., Чередниченко Д.В., Дидур М.Д., Киреев М.В. Негативный BOLD-сигнал как способ комплементарной характеристики мозгового обеспечения функций: потенциал использования в предхирургической подготовке методом функциональной магнитно-резонансной томографии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 6. С. 1337–1373. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060014>

## Negative BOLD-Signal as a Method of Complementary Characterization of Brain Functions and Its Potential for Preoperative fMRI Mapping

A.D. Myznikov<sup>1</sup>, R.Yu. Seliverstov<sup>1,2</sup>, A.D. Korotkov<sup>1,\*</sup>, G.B. Aliev<sup>1</sup>,  
D.V. Cherenichenko<sup>1</sup>, M.D. Didour<sup>1</sup>, M.V. Kireev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, RAS,  
Saint Petersburg, Russian Federation*

<sup>2</sup>*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
Saint Petersburg, Russian Federation*

<sup>3</sup>*Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*  
*\*E-mail: korotkov@ihb.spb.ru*

**Abstract.** Preoperative mapping of functionally significant (specifically, eloquent) areas of the cerebral cortex using functional magnetic resonance imaging (fMRI) enables assessment of their location relative to the surgical target, allowing for more effective and safe planning of neurosurgical intervention. In this context, areas of increased functional activity during the performance of a specific test task are typically identified based on data showing an increase in the BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) signal—the so-called positive BOLD response. Meanwhile, according to current consensus, the cerebral support of any activity relies on the activity of functional neuroanatomical systems involving a number of components—structures and brain regions whose level of functional activity during engagement in an activity can either increase or decrease. A decrease in the BOLD signal, corresponding in the shape of its time–intensity curve to a mirror reflection of the positive BOLD response and referred to as the negative BOLD response, has been described in the literature as an important characteristic of the mechanisms underlying activity support. However, this phenomenon has not yet found diagnostic application, which may be due to its multifactorial nature. This review aims to analyze the role of the negative BOLD response in the implementation of human cognitive and motor functions and to evaluate its potential for use during preoperative fMRI-based mapping. Here, we discuss the possible mechanisms underlying the origin of a negative BOLD response, its relationship with inhibitory processes, and its contribution to the neuronal support of human activity. Approaches to recording this phenomenon are also described, specific clinical examples are provided, and the prospects for its implementation into preoperative diagnostic practice are discussed.

**Keywords:** functional magnetic resonance imaging, eloquent cortex, glial tumors, negative BOLD response, presurgical brain mapping

*Funding.* The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FMMW-2023-0005).

*Ethics declarations.* The presented study was approved by the Ethics Committee of the N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 1 dated February 2, 2023). Functional MRI data were obtained from the open-access Human Connectome Project (HCP) in accordance with the rules of the WU-Minn consortium; the authors confirm compliance with the HCP Open Access Data Use Terms, including the obligation to maintain complete confidentiality and anonymity of the participants.

*Conflict of interests.* The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

*Authors contribution.* MAD, SRYu, KAD, AGB, ChDV, DMD, KMV – study concept; MAD, KAD, KMV – data processing; MAD, SRYu, KAD, AGB, ChDV, DMD, KMV – manuscript writing and editing.

*For Citation:* Myznikov A.D., Seliverstov R.Yu., Korotkov A.D., Aliev G.B., Cherenichenko D.V., Didour M.D., Kireev M.V. The negative BOLD signal as a method of complementary characterization of brain functions and its potential for preoperative fMRI mapping. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(6):1337–1373. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060014>

## ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение патологических структурных церебральных процессов функционально значимых зон (ФЗЗ) головного мозга человека представляет собой серьезную мультидисциплинарную проблему, особенно если этим процессом является глиальная церебральная опухоль (ГЦО). С одной стороны, максимально возможный объем удаления ГЦО напрямую коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью пациентов [1–3]. С другой стороны, резекция опухоли вблизи и/или в структуре ФЗЗ (двигательная активность, речь, когнитивные навыки) ассоциирована с высоким риском возникновения стойкого постоперационного неврологического дефицита. Это связано с диффузным характером роста ГЦО, зоной перифокального отека, а также с дисгемическими процессами в опухоли. Наряду с возможностями современной микрохирургической техники, в ходе операций функциональная кора исследуется с помощью электрокортикографии (ЭКГ), соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и прямой стимуляции. Однако прямая стимуляция коры головного мозга человека ограничена доступной поверхностью мозга во время операции, а кора в бороздах зачастую не может быть достоверно исследована. Кроме того, для максимально точной стимуляции коры необходимо вывести пациента из наркоза во время операции (краниотомия в сознании), что может порой вызывать значительные трудности у пациентов. Все вышеперечисленное подчеркивает важность предоперационного нейровизуализационного картирования ФЗЗ, одним из доступных методов которого является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ В ПРЕДХИРУРГИЧЕСКОМ КАРТИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

В основе фМРТ лежит регистрация сигнала, зависящего от уровня насыщения крови кислородом (BOLD-сигнал, blood-oxygen level dependent) [4, 5], во время выполнения тестового задания (активационная фМРТ) или в состоянии оперативного покоя (фМРТ покоя [6]). фМРТ обладает рядом преимуществ над инвазивными интраоперационными техниками определения расположения ФЗЗ относительно области хирургического воздействия. Во-первых, данная методика является неинвазивной и позволяет определить локализацию ФЗЗ еще на предоперационном этапе, в отличие, например, от пробы Вада, которая, являясь инвазивным тестом, определяет лишь сторону локализации ФЗЗ. Во-вторых, данные фМРТ помогают верифицировать расположение новообразования относительно ФЗЗ головного мозга с последующим корректным решением тактических хирургических задач (объем резекции опухоли, оптимальная траектория хирургического доступа) [7, 8] и тем самым повышает «резектабельность» глиальных церебральных опухолей [9, 10], что наряду с нейростимуляцией является основой концепции многоэтапного удаления диффузных церебральных глиом. Наконец, широко используемый интраоперационный протокол asleep-awake-asleep, позволяющий проводить мониторинг функционально значимых зон при очевидных преимуществах, имеет и существенные ограничения: высокая стоимость управляемой седации (monitoring anesthesia care); неспособность пациента вступить в полноценный вербальный контакт, возможная психическая лабильность, грубый моторный и сенсорный речевой дефицит, необходимость применения антиэпилептических препаратов при пробуждении у пациентов с наличием опухоли-ассоциированной структурной эпилепсии; получение необходимой информации о локализации ФЗЗ лишь непосредственно во время самой операции, что в трудных случаях может стать критичным [11, 12]. Очевидно, что в подобных сценариях неинвазивность и возможность получения информации до оперативного вмешательства делают фМРТ ценным инструментом в нейрохирургической практике.

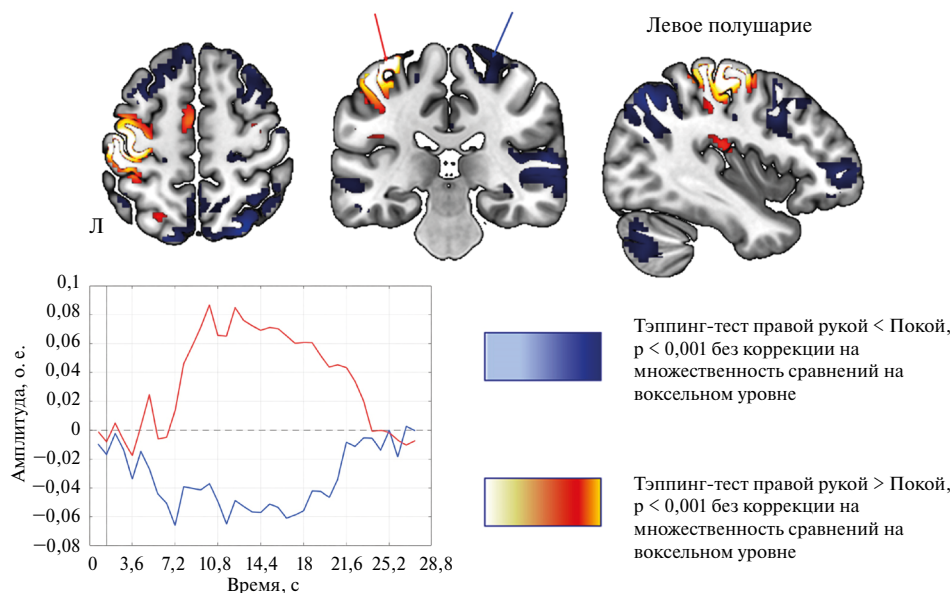
Однако, несмотря на все свои преимущества, метод фМРТ обладает также и существенными недостатками, ограничивающим повсеместное и широкое применение данного метода в нейрохирургии. Одно из главных ограничений кроется в изменении локальной гемодинамики в областях мозга, расположенных в непосредственной близости от опухоли, вследствие различных патофизиологических механизмов, получившее название нейрососудистого рассогласования (neurovascular uncoupling) [13]. В условиях здоровой мозговой ткани изменение локальной нейрональной активности запускает каскад биохимических реакций в пределах нейрососудистой единицы (совокупность нейронов, астроцитов, сосудов и микроглии), конечные продукты которых являются вазоактивными агентами, влияющими на тонус сосудистой стенки артериол [14]. Так, например, при повышении локальной нейрональной активности наблюдается увеличение локального мозгового кровотока за счет вазодилатации, т. е. изменения нейрональной активности и последующих гемодинамических изменений согласованы между собой. В случае ГЦО опухолевый рост приводит как к анатомическим, так и физиологическим изменениям в пределах нейрососудистой единицы. Это может происходить как за счет разрушения нормальной структуры гематоэнцефалического барьера, так и за счет наличия аномальных опухолевых сосудов, развивающихся вследствие неоангиогенеза, аномально реагирующие на изменение локальной активности смежных

с ними нейронов [15]. Классически, в т. н. активационных фМРТ-исследованиях, изменение гемодинамики, ассоциированное с выполнением тестового задания, моделируется с использованием стандартной функции гемодинамического ответа, изменяющаяся в области структурных изменений головного мозга [16]. Игнорирование данного факта может приводить к драматическим последствиям, проявляющимся в виде ложноотрицательных результатов, и, как следствие, к расширению объема резекции/терапевтического воздействия с вовлечением ФЗЗ с вытекающим послеоперационным неврологическим дефицитом [17].

## ПОЗИТИВНЫЙ И НЕГАТИВНЫЙ BOLD-ОТВЕТ И ИХ ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Другим недостатком существующих протоколов предхирургической фМРТ является тот факт, что подавляющее большинство как фундаментальных, так и прикладных исследований по картированию функций головного мозга человека с использованием метода фМРТ основываются на использовании так называемого позитивного BOLD-ответа, ассоциированного с процессами возбуждения в центральной нервной системе. На основании многочисленных данных об активациях формируются массивы опубликованных данных о функциональной специализации тех или иных зон мозга [18], анализ которых позволяет установить те виды деятельности, с реализацией которых связаны интересующие исследователя или врача конкретные области мозга. Иными словами, все современное функциональное картирование функций головного мозга человека основано на данных об активации отдельных его структур в разнообразных экспериментальных условиях. Однако это игнорирует тот факт, что одновременно с активацией отдельных участков коры головного мозга могут протекать процессы, связанные с «деактивацией» (т. е. со снижением локальной нейрональной активности ниже уровня оперативного покоя) гораздо больших территорий. На это обстоятельство прямо указывала Н.П. Бехтерева, отмечая, что в большинстве случаев (в соотношении 1 к 3) при реализации когнитивной деятельности (например, обработке слов [19]) наблюдалось снижение частоты суммарной импульсной активности нейронных популяций коры больших полушарий мозга человека. Причем такой эффект подавления частоты разрядов нейронных популяций наблюдался не только при групповой обработке данных, но и на индивидуальном уровне, а также был зафиксирован в независимых исследованиях [20]. В статье 1992 г., подводящей итог многолетних исследований мозга человека с помощью долгосрочных имплантируемых электродов (для лечения и диагностики устойчивых к лечению неврологических заболеваний), Н.П. Бехтеревой подчеркивалось, что почти все томографические нейровизуализационные исследования сообщают свои результаты в терминах активаций. Данная проблема игнорировалась при картировании функций мозга, до появления целенаправленных исследований по изучению реакций мозговой активности, связанных с процессами подавления текущей активности мозга при реализации изучаемой деятельности. Так, в ряде активационных фМРТ-исследований, помимо повышения BOLD-сигнала при вовлечении в деятельность, некоторые области мозга характеризовались его снижением относительно состояния оперативного покоя. Причем некоторые из них имели форму зеркального отражения позитивного BOLD-ответа: данный феномен получил название негативного BOLD-ответа. Под негативным BOLD-ответом мы понимаем снижение BOLD-сигнала при

вовлечении в деятельность относительно состояния оперативного покоя, которое по своей форме представляет собой инвертированный аналог позитивного BOLD-ответа (рис. 1). Впервые данный феномен был продемонстрирован в зрительной коре при использовании зрительных заданий с фиксацией внимания. Так, изменение положения на экране метки сопровождалось ретинотопическим повышением BOLD-сигнала в зрительной коре, окруженное обширной зоной снижения BOLD-сигнала относительно оперативного покоя [21–24], которое имело зеркальное отражение позитивного BOLD-ответа. Подобный паттерн негативного BOLD-ответа был обнаружен в ряде исследований с использованием двигательных тестовых заданий (тэппинг-тест) в ипсилатеральной моторной коре, являющейся корковым представителем пальцев рук, невовлеченной в тестовое задание [25–28]; аналогичное ипсилатеральное распределение негативного BOLD-ответа было выявлено и при сенсорной стимуляции [29, 30]. Помимо снижения BOLD-сигнала в форме зеркального отражения позитивного



**Рис. 1.** Негативный BOLD-ответ при выполнении тэппинг-теста правой рукой у здорового испытуемого (данные Human Connectome Project). Построение перистимульных гистограмм BOLD-ответа осуществлялось для локальных максимумов выявленных кластеров. При выполнении двигательного тестового задания правой рукой определяется типично расположенная активация в области левых центральных извилин, характеризующаяся позитивным BOLD-ответом; при этом больший объем головного мозга характеризуется областями снижения BOLD-сигнала относительно базовой линии, характеризующиеся негативным BOLD-ответом. Л - левое полушарие, о.е. - относительные единицы.

**Fig. 1.** Negative BOLD-response during right hand tapping task (Human Connectome Project data). A peristimulus histogram of the BOLD response were generated for local maxima if the identified clusters. Performance of the right-hand motor task revealed the typically localized activation within the left central gyri characterized by a positive BOLD response; at the same time, a larger portion of the brain volume demonstrated areas of BOLD-signal decrease relative to baseline, characterized by a negative BOLD response. L – left hemisphere, i.u. – institutional units

BOLD-ответа, могут наблюдаться эффекты снижения уровня BOLD-сигнала, по своей форме не соответствующие инвертированному позитивному BOLD-ответу (см. например [31]), что в рамках текущего обзора определяется как негативное снижение/отклонение BOLD-сигнала. Причем анализ такого негативного отклонения BOLD-сигнала с помощью мультивоксельного многомерного анализа позволял предсказывать содержание зрительного образа, воспринимаемого испытуемым [32]. По всей видимости, следует не только различать негативный BOLD-ответ и негативное отклонение BOLD-сигнала, но и принимать во внимание неопределенность, связанную с возможными источниками не исключительно нейронального происхождения данных эффектов (см. например [33]).

С момента открытия феномена негативного BOLD-ответа представления о его физиологических механизмах претерпели значимые изменения. Так, например, одним из первых предположений было так называемое сосудистое обкрадывание: возникновение негативного BOLD-ответа, как предполагалось, было связано с перераспределением локального мозгового кровотока в пользу областей, характеризующихся повышением нейрональной активности, т. е. зону позитивного BOLD-ответа как бы окружала зона негативного BOLD-ответа [34]. Также негативный BOLD-ответ рассматривался как вариант позитивного BOLD-ответа, ассоциированного с процессами возбуждения: потенциальным механизмом его формирования считалось повышение скорости метаболизма кислорода (CMRO<sub>2</sub>) в сочетании с отсутствием изменений скорости мозгового кровотока (CBF) [35]. Однако впоследствии на первый план была выдвинута гипотеза о связи негативного BOLD-ответа с процессами, ассоциированными с действием тормозных нейронов в центральной нервной системе [36, 37]. В молекулярных механизмах негативного BOLD-ответа основная роль отведена действию тормозных медиаторов в пределах нейрососудистой единицы, основным из которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Так, ГАМК вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны с последующим снижением содержания внутриклеточного кальция и снижения концентрации вазодилатирующих агентов [38]. Одновременное использование фМРТ и магнитно-резонансной спектроскопии продемонстрировало повышение содержания ГАМК в областях головного мозга, характеризующихся негативным BOLD-ответом [39, 40], а использование положительных аллостерических модуляторов ГАМК-а-рецепторов способствовало дозозависимому снижению как скорости мозгового кровотока, так и амплитуды BOLD-ответа [41–43]. Наконец, на связь негативного BOLD-ответа с действием тормозных нейронов указывают и инвазивные исследования, в которых была показана тесная связь между снижением локальных потенциалов и спайковой активности нейронов и негативным BOLD-ответом в зрительной и сенсомоторной коре [44–46].

Таким образом, хотя за последнее время сформирован определенный консенсус относительно связи негативного BOLD-ответа в сенсорной коре и процессов торможения, по своей форме он отличается от позитивного BOLD-ответа и, скорее всего, возникает в результате других закономерностей нейрососудистого сопряжения (по сравнению с позитивным BOLD-ответом). И, несмотря на целенаправленные исследования данного вопроса [47], неопределенность относительно функционального значения негативного снижения BOLD-сигнала и негативного BOLD-ответа для обеспечения текущей деятельности остается открытым: отражает ли данный феномен метаболические последствия активационных процессов или же такое снижение играет значимую роль именно в обеспечении реализации функции.

ПРОЦЕССЫ ТОРМОЖЕНИЯ В НЕЙРОНАЛЬНОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В соответствии с современными представлениями о физиологических механизмах формирования негативного BOLD-ответа, зачастую он связан с процессами торможения. Говоря о роли процессов торможения в обеспечении деятельности, сложно переоценить вклад отечественной нейрофизиологической школы в ее формулировку и развитие. Первооткрывателем в данной области классически считается И.М. Сеченов с его серией опытов по торможению рефлексов спинного мозга путем раздражения кристалликами соли области зрительных бугров [48]. Важность процессов торможения в обеспечении деятельности было подчеркнуто в работах Н.Е. Введенского и А.А. Ухтомского, результатом которых стала разработка принципа *доминанты*. Под доминантой понимается «более или менее устойчивый очаг повышенной возбудимости центров, чем бы он ни был вызван, причем вновь входящие в центры возбуждения служат усилению возбуждения в очаге, тогда как в прочей центральной нервной системе широко разлиты явления торможения» [49]. Согласно данному положению, целевая деятельность характеризуется наличием устойчивого очага возбуждения, оказывающего распространяемое тормозное влияние на сопряженные центры путем повышения их порогов возбуждения, тогда как сам очаг возбуждения характеризуется пониженным порогом возбуждения. И.П. Павлов, изучая условнорефлекторную деятельность, открыл и описал ряд разновидностей торможения в центральной нервной системе: 1) внешнее, проявляющееся в ослаблении рефлекса в результате действия внешнего, постороннего раздражителя; 2) внутреннее, формирующееся во время многократного неподкрепления условного рефлекса безусловным раздражителем; 3) охранительное или запредельное вследствие чрезмерного увеличения силы, длительности или частоты раздражения [50]. Концепция П.К. Анохина внесла огромный вклад в проблему природы и локализации торможения: он рассматривал процесс торможения в рамках распространения так называемого «тормозного возбуждения», которое в соответствии с современными данными характеризуется выделением тормозных медиаторов в синапсе с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны [51]. Представитель грузинской физиологической школы И.С. Бериташвили являлся сторонником теории об общем торможении, согласно которой при двигательном акте вовлекаются *«не только мышцы-антагонисты данной возбужденной группы, как это полагается по принципу реципрокной иннервации, но и вообще все мышцы соседних органов»* [52]. Наконец, Н.П. Бехтерева, обобщая выводы многочисленных исследований об импульсной активности нейронов, указывала на тот факт, что обеспечение функции может осуществляться через совокупность активации отдельных элементов нейронной популяции при одновременном угнетении всех остальных: *«Допустимо представить себе, что на основе латерального торможения активация тех элементов нейронной популяции, которые имеют отношение к обеспечению контроля какой-то функции, происходит при угнетении остальных элементов нейронной популяции. Можно также предположить, что из нейронной популяции в данную деятельность включаются не все адекватные данной деятельности элементы, но какое-то оптимальное количество их»* [53]. Таким образом, еще на ранних этапах развития концепции торможения подчеркивалась его важная роль в обеспечении функции наравне с процессами возбуждения. Развитие фМРТ-исследований, направленных на изучение негативного BOLD-ответа, продемонстрировало предсказательную силу этих представлений.

## СВЯЗЬ ХАРАКТЕРИСТИК НЕГАТИВНОГО BOLD-ОТВЕТА С ОБЕСПЕЧЕНИЕМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Как уже было сказано выше, один из первых паттернов негативного BOLD-ответа был обнаружен в зрительной коре, где изменение положения метки на экране сопровождается ретинотопическим позитивным BOLD-ответом, окруженным более обширной зоной негативного BOLD-ответа [22–24, 54]. Первоначально данный феномен связывали исключительно с сосудистыми механизмами (по типу уже упомянутого сосудистого обкрадывания), однако результаты последующих исследований доказали первичную роль процессов торможения в формировании негативного BOLD-ответа в зрительной коре. В качестве физиологического значения негативного BOLD-ответа было выдвинуто предположение о повышении точности обработки зрительного стимула за счет подавления активности нерелевантных зон, т. е. указывалась прямая связь с процессами, ассоциированными с вниманием [54, 55]. Помимо этого, восприятие формы объектов, согласно результатам ряда исследований, сопровождается негативным BOLD-ответом в первичной зрительной коре и позитивным BOLD-ответом в высших отделах зрительной системы [31, 32, 56, 57]. Предполагается, что при формировании из отдельных элементов (точек) оформленного изображения преимущественно задействованы высшие корковые центры, тогда как степень участия первичной зрительной коры в этом процессе снижена, что и проявляется снижением ее активности. Данный механизм работы зрительной системы тесно связан с принципом «обратной иерархии» [58], заключающийся в том, что зрительное восприятие начинается по мере достижения высших корковых центров и продолжается сверху вниз по мере необходимости извлечения более подробных качеств объекта. В рамках этой теории негативный BOLD-ответ может быть отражением торможения не задействованных в обработке целевого объекта отделов зрительной системы.

Другой воспроизводимый паттерн негативного BOLD-ответа ассоциирован с так называемым ипсилатеральным торможением при осуществлении движений. Негативный BOLD-ответ был выявлен в ипсилатеральной сенсомоторной коре как при стимуляции срединного нерва [25], так и при выполнении тэппинг-теста. Считается, что снижение уровня нейрональной активности в ипсилатеральной моторной коре при выполнении тэппинг-теста может являться следствием так называемого транскаллозального торможения, обусловленного наличием тормозных волокон в структуре мозолистого тела, соединяющих гомотопичные участки моторной коры обоих полушарий [59, 60]. Феномен транскаллозального торможения был выявлен с использованием метода транскраниальной магнитной стимуляции методом оценки ипсилатерального «тихого» периода (ipsilateral silent period, сокр. iSP). При использовании данной методики осуществляется подача фокального возбуждающего импульса на моторную кору ипсилатерального относительно целевой конечности полушария: произвольные движения целевой конечностью в таких условиях сопровождаются прерыванием мышечной активности по данным электромиографии на короткий период, названным iSP [60]. Считается, что транскаллозальное торможение имеет важное функциональное значение в формировании моторных навыков [61] и может нарушаться при структурных изменениях в белом веществе головного мозга человека, в частности при повреждении волокон мозолистого тела вследствие различных патологических процессов (опухоль, инсульт) [60, 62, 63]. Негативный BOLD-ответ может возникать не только ипсилатерально, но и контралатерально в отделах сенсомоторной коры, не задействованной

в текущей деятельности или в восприятии стимула. Так, в ряде исследований помимо классического ипсилатерального расположения BOLD-ответа при выполнении двигательных заданий было показано наличие градиента негативного снижения BOLD-сигнала в контралатеральной сенсомоторной коре, с его наибольшей выраженностью в отделах, наиболее удаленных от области позитивного BOLD-ответа [64, 65], что может быть нейровизуализационным проявлением латерального торможения, метаболических явлений или их обоих (рис. 1).

Наконец, помимо интрамодальных паттернов внутри отдельных сенсорных систем, существуют данные о кросс-модальных вариациях негативного BOLD-ответа. Так, например, выполнение слухового задания на определение порядка предъявления звуковых стимулов (auditory temporal order judgment) характеризовалось наличием областей негативного BOLD-ответа в зрительной коре, при этом площадь негативного BOLD-ответа была тем выше, чем сложнее было слуховое задание [66]. Обратный эффект, т. е. торможение слуховой коры, было показано при использовании задания на зрительное представление образов [67]. Также кросс-модальные паттерны негативного BOLD-ответа были получены в сенсомоторной коре при выполнении зрительного задания и, наоборот, в зрительной коре при выполнении двигательных заданий [68]. В данных примерах в качестве потенциального механизма рассматривался процесс торможения не участвующей в актуальной деятельности системы. Говоря о кросс-модальном варианте негативного BOLD-ответа нельзя не упомянуть мозговые структуры, относящиеся к сети дефолтного режима работы (default mode network, сокр. DMN), которые характеризуются негативным BOLD-ответом при вовлечении в целенаправленную деятельность [69, 70]: классически в литературе данное снижение BOLD-сигнала атрибутируются к снижению нейрональной активности. Однако механизмы формирования негативного BOLD-ответа в структурах указанной сети могут быть отличны от таковых в других отделах головного мозга. Так, например, в ответ на гипоксию в DMN-ассоциированных структурах контринтуитивно наблюдалось снижение объемного мозгового кровотока, в то время как во всех остальных участках головного мозга было получено повышение [71], что может потенциально свидетельствовать об иных механизмах нейрососудистого согласования. В пользу данного предположения говорят результаты другого исследования с использованием метода одновременного ПЭТ-фМРТ-сканирования, в котором уровень метаболизма глюкозы структурами дефолтной моды мозга не отличался между периодами выполнения задания и покоя, несмотря на наличие негативного BOLD-ответа при выполнении тестового задания [72]. Соответственно, уверенно говорить о процессах торможения в DMN-ассоциированных структурах головного мозга как механизме формирования негативного BOLD-ответа на текущий момент не представляется возможным.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕГАТИВНОГО BOLD-ОТВЕТА

Одним из первых и распространенных способов выявления локализации зон, характеризующихся негативным BOLD-ответом, является использование общих линейных моделей (ОЛМ) с использованием стандартной функции гемодинамического ответа и последующим формированием обратного линейного t-контраста по типу «Покой > экспериментальное условие». Пример использования данного подхода продемонстрирован ниже с использованием открытых данных Human Connectome Project для 100 здоровых испытуемых (возраст: 22–25 лет – 17 человек,

26–30 лет – 40 человек; 31–35 лет – 47 человек, 36 + лет – 1 человек; пол – мужчины/женщины – 46/54).

*Тестовые задания.* В рамках данного проекта двигательные задания включали в себя 1) движения пальцами правой/левой руки; 2) движения большим пальцем правой/левой стопы; 3) движения языком. Одна сессия (всего 2) включала в себя 12 целевых блоков, продолжительность каждого блока составляла 12 с (2 блока – движения языком, 2 – движения пальцами правой руки, 2 – движения пальцами левой руки, 2 – движения большим пальцем правой стопы, 2 – движения большим пальцем левой стопы); перед началом каждого целевого блока в течение 3 с предъявлялось текстовое обозначение задания. Наконец, сессия включала в себя 3 блока фиксации продолжительностью 15 с.

*Предварительная обработка фМРТ-данных.* Предварительная обработка изображений включала: пространственное выравнивание изображений, корегистрацию структурных и функциональных изображений, сегментацию структурных изображений на разные виды тканей, нормализацию к стандартному координатному пространству Монреальского Неврологического института (MNI, Montreal Neurological Institute) и пространственное сглаживание (Гауссовский фильтр с шириной 8 мм). Обработка изображений и статистический анализ проводились в программном пакете SPM12 (Statistical parametric mapping) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) в среде MATLAB (Mathworks Inc., Natick, MA, США).

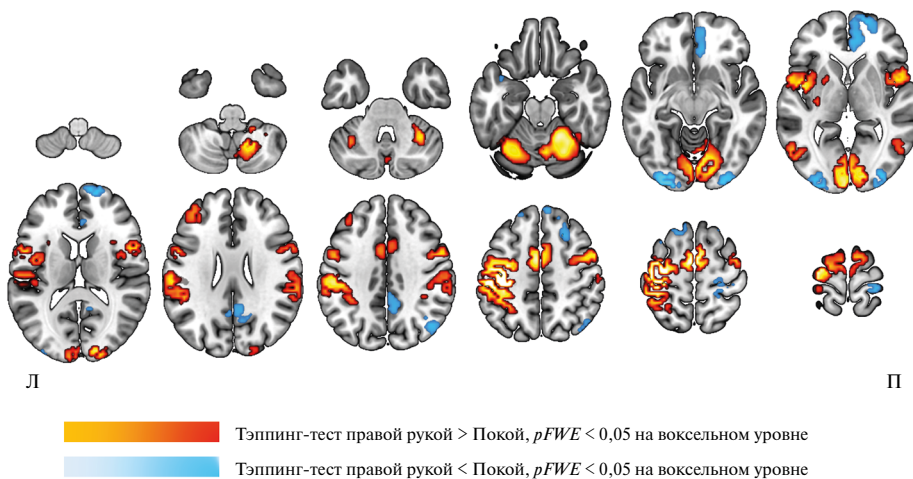
*Статистический анализ фМРТ-данных.* На первом или внутрисубъектном этапе анализа для каждого испытуемого определялась активность мозга, связанная с выполнением тестовых заданий с помощью ОЛМ. Для каждого испытуемого была сформирована ОЛМ с регрессорами для блоков с двигательными заданиями с использованием стандартной функции гемодинамического ответа. Для учета влияния артефактов движения использовалось 24 регрессоров согласно подходу, описанному Friston с соавт. [73]. На первом уровне анализа рассчитывались линейные контрасты типа «Условие > Оперативный покой». Данные контрасты использовались в качестве переменных на втором, групповом, уровне анализа. Второй уровень статистического анализа был выполнен с использованием отдельных одновыборочных *t*-тестов для каждого из двигательных заданий с формированием как прямых, так и обратных контрастов. Статистический вывод производился при помощи классической частотной статистики с порогом значимости  $p < 0,05$  на воксельном уровне с коррекцией на множественность сравнений как по методу FWE (Family-Wise Error), так и методом FDR (False Discovery Rate), позволяющим выявить в т. ч. эффекты с малым размером (с меньшей амплитудой) изменения BOLD-сигнала).

Помимо этого с целью контроля индивидуальной вариабельности гемодинамического ответа у испытуемых была сформирована дополнительная ОЛМ, использующая так называемый Informed Basis Set – сочетание стандартной функции гемодинамического ответа, а также ее производных по времени и дисперсии [74]. Аналогично первой ОЛМ для учета влияния артефактов движения использовалось 24 регрессоров согласно подходу, описанному Friston с соавт. [73]. Дальнейшее исследование на первом уровне анализа с использованием линейных контрастов по типу «Условие > Оперативный покой» в трех вариантах: 1) для стандартной функции гемодинамического ответа, для ее производной; 2) по времени и 3) по дисперсии. Статистические параметрические карты формировались с использованием либерального статистического порога ( $p < 0,005$  на воксельном уровне без коррекции на множественность сравнений). Пример использования данной модели представлен далее в тексте (рис. 12).

*Оценка формы гемодинамического ответа.* С целью оценки формы гемодинамического ответа по результатам анализа локальной нейрональной активности на втором уровне в первичной моторной коре была сформирована дополнительная ОЛМ с использованием конечной импульсной характеристики (finite impulse response) со следующими параметрами: размер окна – 29 с, 38 временных точек (0,72 с – продолжительность одной временной точки). Перистимульные гистограммы строились для сферических областей интереса, локализованных в локальных максимумах кластеров по результатам статистического анализа 2-го уровня, радиусом 5 мм путем извлечения средних бета-значений для каждого из FIR-регрессоров.

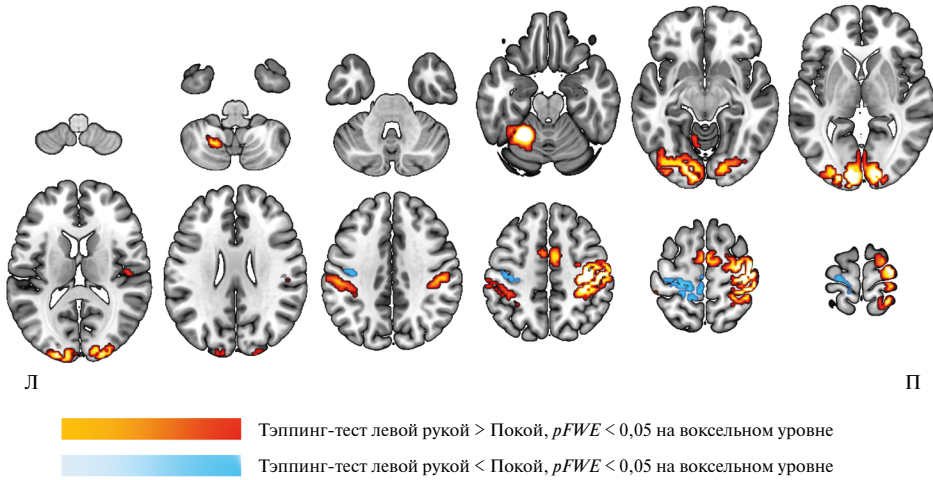
*Результаты.* Результаты группового анализа фМРТ-данных при выполнении двигательных заданий представлены на рис. 2–6 и табл. 1–5 (см. дополнительные материалы). При выполнении унилатеральных двигательных заданий были получены кластеры повышения локальной нейрональной активности в первичной сенсомоторной коре контралатерального полушария, дополнительной моторной области билатерально, премоторной коре билатерально, в ипсилатеральной гемисфере мозжечка; в случае движений языком активации в сенсомоторной коре имели билатеральный характер.

При выполнении двигательных заданий пальцами рук были выявлены деактивации в первичной сенсомоторной коре ипсилатерального полушария; при движении большим пальцем правой и левой стоп было выявлено снижение локальной нейрональной активности в моторной коре левого полушария, соответствующей представительству правой руки. Наконец, при движении языком были выявлены



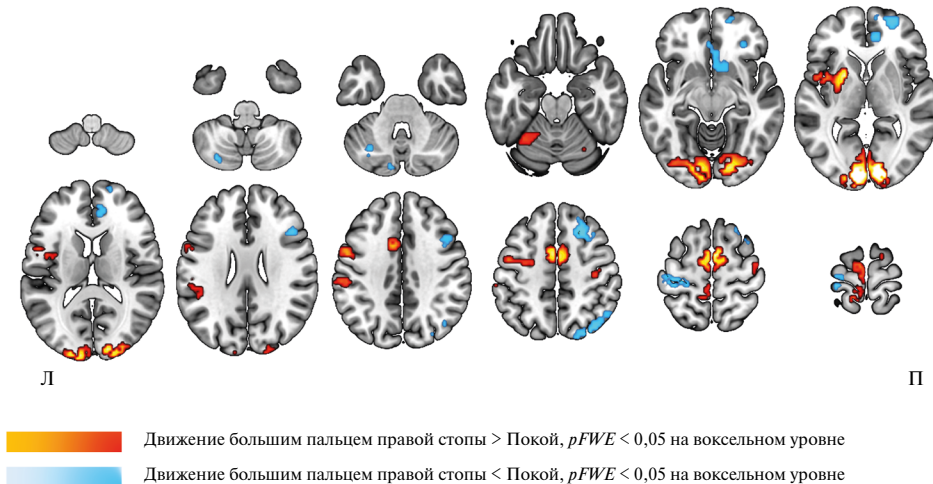
**Рис. 2.** Результаты группового анализа фМРТ-данных при выполнении тэппинг-теста правой рукой для прямого и обратного контрастов (статистические пороги указаны на рисунке). Л – левое полушарие, П – правое полушарие

**Fig. 2.** Results of the group analysis of fMRI data obtained during the right-hand tapping task for the direct and reverse contrasts (statistical thresholds are indicated in the figure). Л – left hemisphere, П – right hemisphere



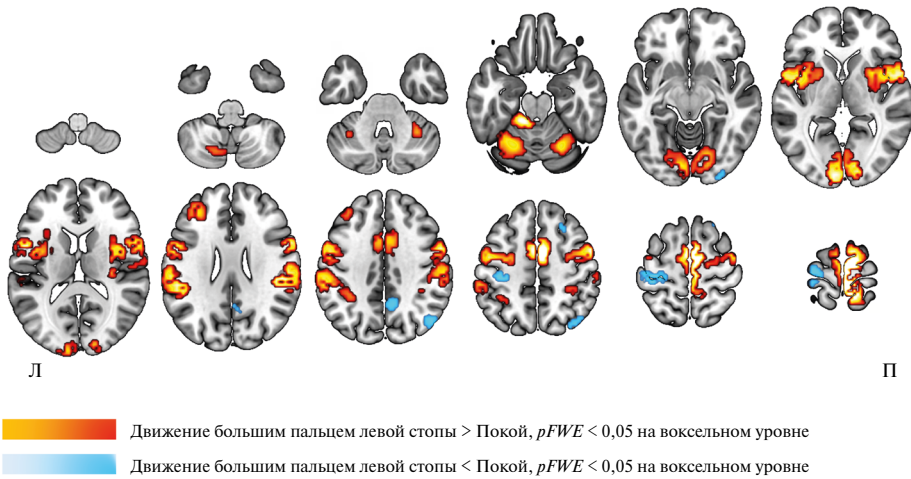
**Рис. 3.** Результаты группового анализа фМРТ-данных при выполнении тэппинг-теста левой рукой для прямого и обратного контрастов (статистические пороги указаны на рисунке). Л – левое полушарие, П – правое полушарие

**Fig. 3.** Results of the group analysis of fMRI data obtained during the left-hand tapping task for the direct and reverse contrasts (statistical thresholds are indicated in the figure). Л – left hemisphere, П – right hemisphere



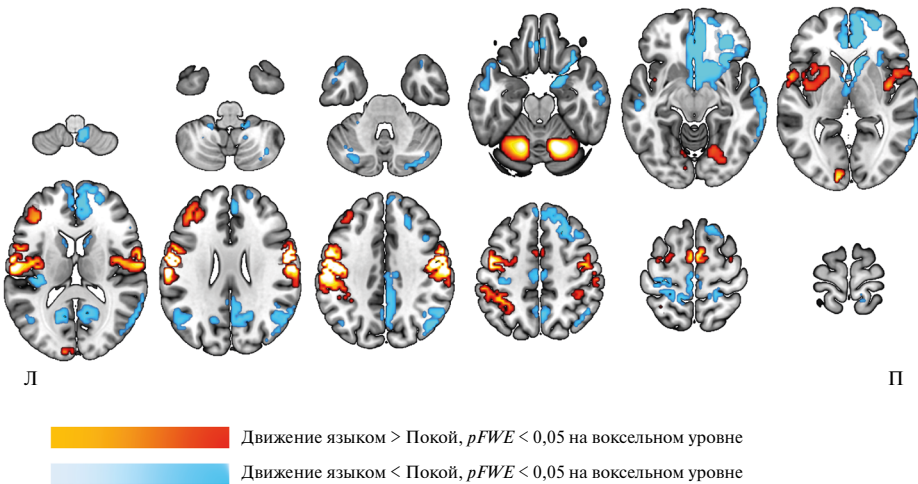
**Рис. 4.** Результаты группового анализа фМРТ-данных при выполнении движений большим пальцем правой стопы для прямого и обратного контрастов (статистические пороги указаны на рисунке). Л – левое полушарие, П – правое полушарие

**Fig. 4.** Results of the group analysis of fMRI data obtained during the left-hand tapping task for the direct and reverse contrasts (statistical thresholds are indicated in the figure). Л – left hemisphere, П – right hemisphere



**Рис. 5.** Результаты группового анализа фМРТ-данных при выполнении движений большим пальцем левой стопы для прямого и обратного контрастов (статистические пороги указаны на рисунке). Л – левое полушарие, П – правое полушарие

**Fig. 5.** Results of the group analysis of fMRI data obtained during left toe movement for the direct and reverse contrasts (statistical thresholds are indicated in the figure). Л – left hemisphere, П – right hemisphere



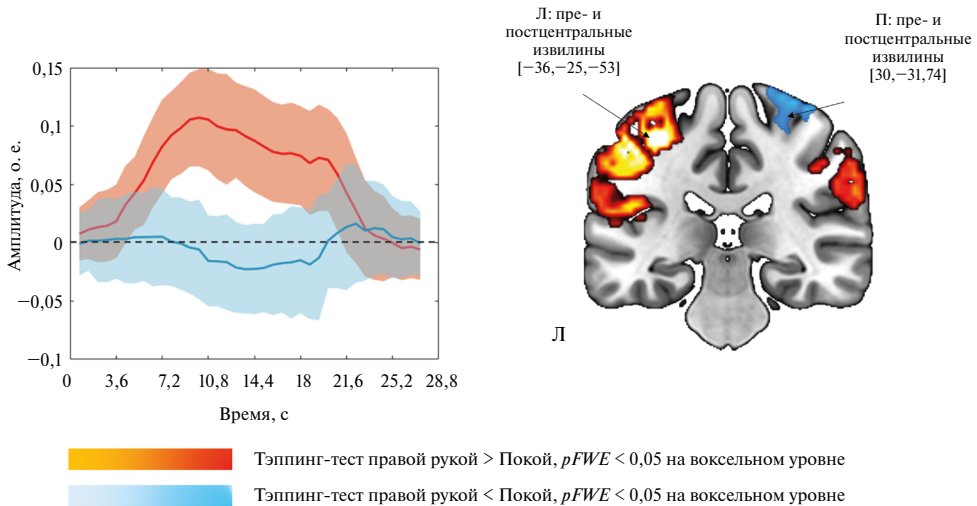
**Рис. 6.** Результаты группового анализа фМРТ-данных при выполнении движений языком для прямого и обратного контрастов (статистические пороги указаны на рисунке). Л – левое полушарие, П – правое полушарие

**Fig. 6.** Results of the group analysis of fMRI data obtained during tongue movement for the direct and reverse contrasts (statistical thresholds are indicated in the figure). Л – left hemisphere, П – right hemisphere

деактивации в моторной коре обоих полушарий, соответствующей представительству рук и ног.

*Анализ формы гемодинамического ответа в кластерах, локализованных в первичной моторной коре, при выполнении двигательных заданий.* Результаты анализа формы гемодинамического ответа представлены на рис. 7–11. Кластеры деактиваций в первичной сенсомоторной коре при выполнении двигательных заданий характеризовались негативным снижением BOLD-сигнала.

Как видно из представленных результатов, данный подход позволяет выявить локализацию зон, характеризующихся негативным снижением BOLD-сигнала и потенциально негативного BOLD-ответа при вовлечении в деятельность. Однако в дальнейшем при переходе на индивидуальный уровень оценки распределения негативного BOLD-ответа могут возникать сложности, связанные с фактом отсутствия областей, характеризующихся негативным BOLD-ответом, у отдельных испытуемых даже при использовании либеральных статистических порогов (без коррекции на множественность сравнений). Данный факт, вероятно, связан с индивидуальными различиями в функции локального гемодинамического ответа у добровольцев с соответствующими особенностями формы изменений BOLD-сигнала, причем не только негативного, но и позитивного, что довольно



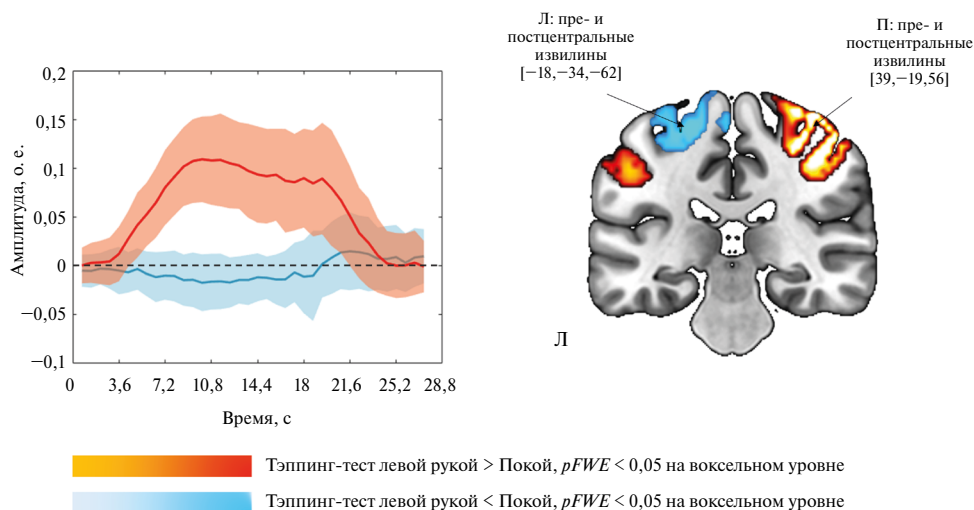
**Рис. 7.** Перистимульные гистограммы гемодинамического ответа в кластерах, локализованных в первичной моторной коре, при выполнении тэппинг-теста правой рукой. Яркие красная и синяя линии – среднее значение  $\beta$ -коэффициентов для каждого из FIR-регрессоров по всей выборке, область вокруг линий – стандартное отклонение. В квадратных скобках указаны координаты центра области интереса в стандартном анатомическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI). Л, П – левое/правое полушарие, о.е., FWE – family-wise error

**Fig. 7.** Peristimulus histograms of the hemodynamic response in clusters localized in the primary motor cortex during right hand tapping task. The bright red and blue lines represent the mean  $\beta$ -coefficients for each FIR regressor across the entire sample; the shaded area around the lines is the standard deviation. The coordinates of the center of the region of interest in the standard anatomical space of the Montreal Neurological Institute (MNI) are given in square brackets, i.e. – institutional units, FWE – family-wise error

широко описано в литературе [75]. В связи с этим для преодоления проблемы вариабельности функции гемодинамического ответа в дополнение к ее стандартной форме целесообразно использовать ее производные по времени (temporal derivative) и дисперсии (dispersion derivative) [76]. Подобная модель наилучшим образом объясняет дисперсию гемодинамического ответа и может быть более эффективна при определении локализации зон, характеризующихся негативным BOLD-ответом, в т. ч. и на индивидуальном уровне (рис. 12). Наконец, использование в целом более либеральных статистических порогов может повысить чувствительность к выявлению негативного BOLD-ответа, поскольку его амплитуда, как правило, меньше амплитуды позитивного BOLD-ответа [47].

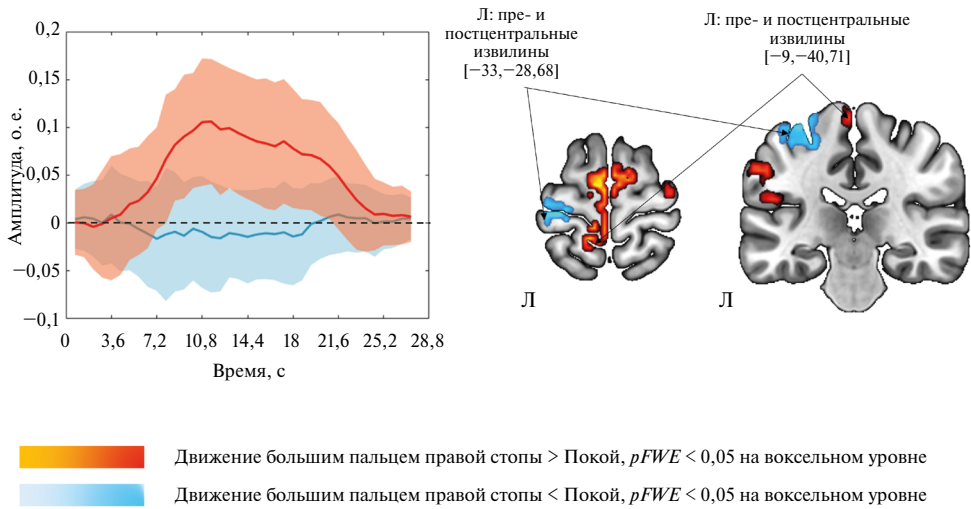
### ТЕКУЩИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИИ О ФОРМЕ BOLD-ОТВЕТА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ фМРТ

На сегодняшний день использование информации о негативном BOLD-сигнале при фМРТ-исследованиях в рамках предхирургического картирования практически не встречается в литературе, за исключением упоминания частных аспектов применения фМРТ в клинической практике, как, например, описание практики



**Рис. 8.** Перистимульные гистограммы гемодинамического ответа в кластерах, локализованных в первичной моторной коре, при выполнении тэппинг-теста левой рукой. Яркие красная и синяя линии – среднее значение  $\beta$ -коэффициентов для каждого из FIR-регрессоров по всей выборке, область вокруг линий – стандартное отклонение. В квадратных скобках указаны координаты центра области интереса в стандартном анатомическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI). Л, П – левое/правое полушарие, о.е., FWE – family-wise error

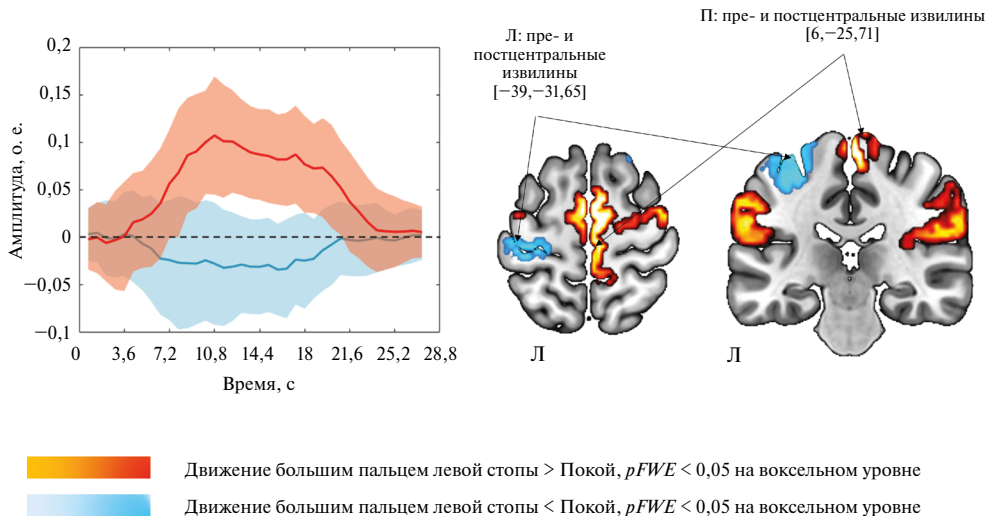
**Fig. 8.** Peristimulus histograms of the hemodynamic response in clusters localized in the primary motor cortex during left hand tapping task. The bright red and blue lines represent the mean  $\beta$ -coefficients for each FIR regressor across the entire sample; the shaded area around the lines is the standard deviation. The coordinates of the center of the region of interest in the standard anatomical space of the Montreal Neurological Institute (MNI) are given in square brackets. Л/П – left/right hemispheres, i.u. – institutional units, FWE – family-wise error



**Рис. 9.** Перистимульные гистограммы гемодинамического ответа в кластерах, локализованных в первичной моторной коре, при выполнении движений большим пальцем правой стопы. Яркие красная и синяя линии – среднее значение  $\beta$ -коэффициентов для каждого из FIR-регрессоров по всей выборке, область вокруг линий – стандартное отклонение. В квадратных скобках указаны координаты центра области интереса в стандартном анатомическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI). Л – левое полушарие, о.е., FWE – family-wise error

**Fig. 9.** Peristimulus histograms of the hemodynamic response in clusters localized in the primary motor cortex during right toe movement task. The bright red and blue lines represent the mean  $\beta$ -coefficients for each FIR regressor across the entire sample; the shaded area around the lines is the standard deviation. The coordinates of the center of the region of interest in the standard anatomical space of the Montreal Neurological Institute (MNI) are given in square brackets. Л – left hemisphere, i.u. – institutional units, FWE – family-wise error

по оценке негативных изменений амплитуды BOLD-сигнала в областях, относящихся к т.н. дефолтной моде мозга (Default Mode Network, сокр. DMN) [77]. Данный факт может быть связан с рядом причин. Во-первых, несмотря на значимый прогресс в понимании механизмов формирования BOLD-сигнала за последние 30 лет, связь его изменений с нейрональной активностью составляет предмет дискуссий. Как в случае с положительными по знаку (относительно значения сигнала в предстимульный период покоя), так и в случае с отрицательными изменениями BOLD-сигнала могут быть выявлены неканонические формы BOLD-ответа (характерные для сенсорных областей коры), функциональное значение которых многозначно и требует дальнейшего изучения. Необходимость оценки формы изменения BOLD-сигнала по типу негативного BOLD-ответа или негативного снижения и применение подходов, не требующих использования канонической функции гемодинамического ответа, как в подавляющем большинстве нейровизуализационных фМРТ-исследований, все чаще подчеркивается в современной литературе [78]. Вследствие несоответствия канонической функции гемодинамического ответа с истинной функцией в конкретной области головного мозга человека привычное представление о прямой связи (если не тождественности) между уровнем нейрональной активности и BOLD-ответом может быть абсолютно

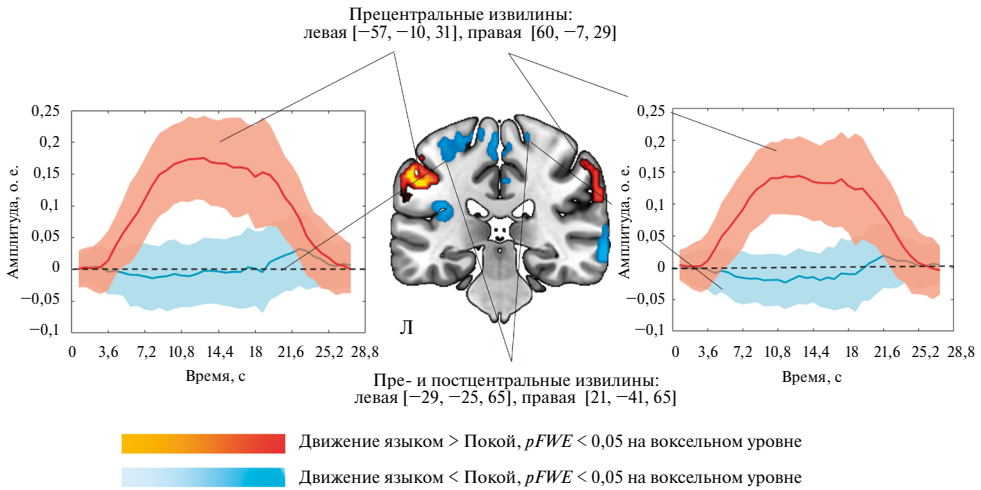


**Рис. 10.** Перистимульные гистограммы гемодинамического ответа в кластерах, локализованных в первичной моторной коре, при выполнении движений большим пальцем левой стопы. Яркие красная и синяя линии — среднее значение  $\beta$ -коэффициентов для каждого из FIR-регрессоров по всей выборке, область вокруг линий — стандартное отклонение. В квадратных скобках указаны координаты центра области интереса в стандартном анатомическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI). Л, П — левое/правое полушарие, о. е., FWE — family-wise error

**Fig. 10.** Peristimulus histograms of the hemodynamic response in clusters localized in the primary motor cortex during left toe movement task. The bright red and blue lines represent the mean  $\beta$ -coefficients for each FIR regressor across the entire sample; the shaded area around the lines is the standard deviation. The coordinates of the center of the region of interest in the standard anatomical space of the Montreal Neurological Institute (MNI) are given in square brackets. Л/П — left/right hemispheres, i.u. — institutional units, FWE — family-wise error

противоположным. Так, по предварительным данным Ерр с соавт. [79], при вовлечении в целенаправленную деятельность 40% всех вокселей, относящихся к серому веществу и характеризующихся изменением BOLD-сигнала, демонстрируют прямо противоположные изменения скорости утилизации кислорода: так, в случае позитивного BOLD-ответа наблюдалось снижение CMRO<sub>2</sub>, тогда как в случае негативного BOLD-ответа — увеличение. Близкий по своему функциональному значению результат был получен и в другом исследовании, в котором негативный BOLD-ответ в подкорковых ядрах (хвостатые ядра, чечевицеобразные ядра) характеризовался повышением импульсной активности нейронов, т. е. повышением нейрональной активности [80], что подчеркивает необходимость строгого разграничения лежащих в основе BOLD-ответа механизмов для подкорковых ядер и неокортекса.

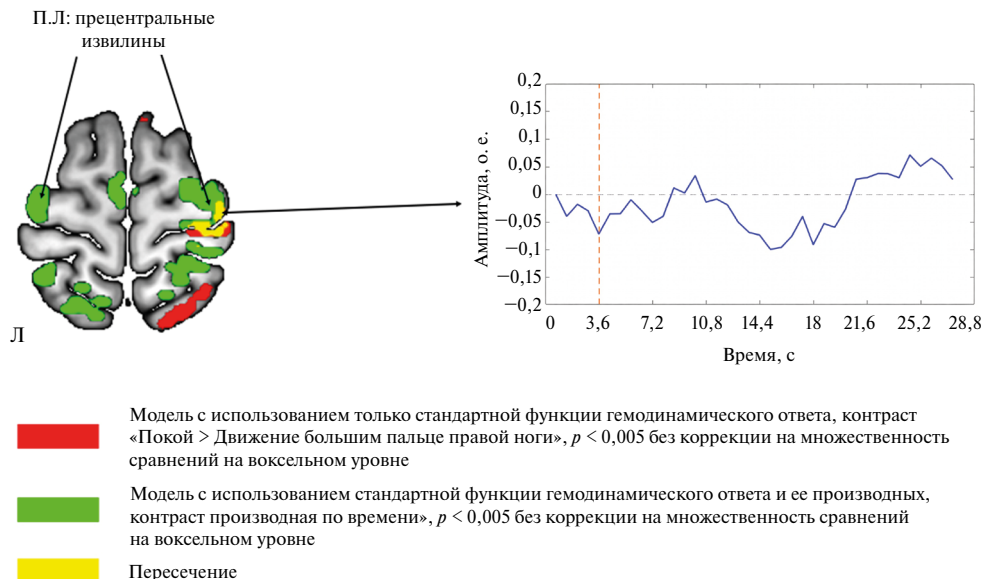
Подобная диссоциация между характеристиками изменения BOLD-сигнала и изменением уровня нейрональной активности была показана также и в аспекте возрастных изменений. Так, например, в исследовании на мышах было показано, что у мышей на 12–13-й день после рождения в ответ на стимуляцию сенсомоторной коры развивается преимущественно негативный BOLD-ответ, тогда как по мере взросления он трансформируется в позитивный [81]. Данный факт может быть связан с незрелостью механизмов, обеспечивающих классически известное



**Рис. 11.** Перистимульные гистограммы гемодинамического ответа в кластерах, локализованных в первичной моторной коре, при выполнении движений языком. Яркие красная и синяя линии – среднее значение  $\beta$ -коэффициентов для каждого из FIR-регрессоров по всей выборке, область вокруг линий – стандартное отклонение. В квадратных скобках указаны координаты центра области интереса в стандартном анатомическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI). Л – левое полушарие, о.е., FWE – family-wise error, FDR – ожидаемая доля ложных отклонений

**Fig. 11.** Peristimulus histograms of the hemodynamic response in clusters localised in the primary motor cortex during tongue movement task. The bright red and blue lines represent the mean  $\beta$ -coefficients for each FIR regressor across the entire sample; the shaded area around the lines is the standard deviation. The coordinates of the center of the region of interest in the standard anatomical space of the Montreal Neurological Institute (MNI) are given in square brackets. л – left hemisphere, i. u. – institutional units, FWE – family-wise error, FDR – false discovery rate

кратное повышение локального мозгового кровотока вследствие увеличения нейрональной активности. В указанном выше исследовании в ответ на стимуляцию новорожденных мышей не происходило увеличение мозгового кровотока, что, предположительно, в условиях повышения скорости утилизации кислорода способствовало формированию негативного BOLD-ответа. В то же время у пожилых людей (средний возраст – 71 год) в обширных зонах позитивного BOLD-ответа при выполнении тестового задания на рабочую память не было выявлено увеличение метаболизма глюкозы, что косвенно может свидетельствовать о не-нейрональном происхождении BOLD-ответа [82]. Это, в свою очередь, подчеркивает важность учета именно сосудистых факторов, влияющих на формирование BOLD-ответа, особенно в случае пожилых участников исследований, составляющих отдельную когорту пациентов с внутримозговыми глиальными опухолями. К подобным факторам можно отнести структурные изменения сосудистых стенок в виде их уплотнения и наличия атеросклероза, разрежение капиллярной сети, изменения эндотелия в совокупности со снижением уровня глобального мозгового кровотока и цереброваскулярной реактивности (для обзора – [83]). В этой связи, например, результаты исследования Mayhew с соавт. [84], в рамках которого наблюдалось возраст-зависимое уменьшение амплитуды негативного BOLD-ответа в ипсилатеральной



**Рис. 12.** Пример использования производных гемодинамического ответа для выявления областей, характеризующихся негативным BOLD-ответом. Для тестового задания с движением большим пальцем правой ноги модель (аналогично описанной в разделе «Статистический анализ») с использованием производных стандартной функции гемодинамического ответа позволила выявить области, локализованные в первичной сенсомоторной коре, которые характеризуются негативным BOLD-ответом. Перистимульная гистограмма представлена для пика кластера, указанного стрелкой. Л/П – левое/правое полушарие, о.е. – относительные единицы.

**Fig. 12.** An example of using hemodynamic response function derivatives to identify areas characterized by a negative BOLD response. For the right toe movement task, a model (similar to that described in the “Statistical Analysis” section) using derivatives of the standard hemodynamic response function identified areas localized in the primary sensorimotor cortex characterized by a negative BOLD response. The peristimulus histogram is shown for the peak of the cluster indicated by the arrow. Л/П – left/right hemispheres, i.u. – institutional units

моторной коре вплоть до формирования позитивного BOLD-ответа, не только могут трактоваться с позиций снижения тормозного контроля моторной деятельности с возрастом, но и быть также следствием сосудистых изменений.

Использование подходов, позволяющих оценивать форму BOLD-ответа при выполнении целенаправленной деятельности, предъявляет особые требования к структуре и организации тестовых заданий. В частности, межстимульный интервал должен иметь достаточную продолжительность во избежание наложений между различными гемодинамическими ответами, что влияет на их конечную форму [85, 86]. Однако увеличение межстимульного интервала ведет к значимой проблеме – общей продолжительности фМРТ-сканирования и увеличению времени пребывания испытуемого в томографе. Более остро данный вопрос стоит в случае диагностических исследований с участием пациентов, где увеличение продолжительности сканирования сопряжено с ухудшением самочувствия пациента или, например, развитием эпилептических приступов. Таким образом,

данный факт осложняет применение методов оценки формы BOLD-ответа в клинической практике.

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИИ О ФОРМЕ BOLD-ОТВЕТА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ фМРТ

Несмотря на существующие вопросы и ограничения, изучение механизмов, лежащих в основе формирования как позитивного, так и негативного BOLD-сигналов, является актуальным направлением нейровизуализационных исследований мозгового обеспечения целенаправленной деятельности человека, которое постепенно привлекает все большее внимание. Так, в работах последнего времени акцентируется внимание на том, что функциональная реорганизация работы мозговых систем обеспечения изучаемой деятельности в условиях глиальных опухолей может быть связана не просто с изменением пространственного распределения звеньев системы (т. е. обусловленное патологическим процессом выключение работающих в норме звеньев и/или компенсаторное выключение новых, не наблюдаемых в здоровом мозге), но и с характеристиками нейрональной активности в них, отражающейся в параметрах BOLD-сигнала, — увеличением или снижением его уровня [2]. Более того, комбинированное использование методов нейровизуализации позволяет одновременно получать информацию о различных аспектах мозговой деятельности: совмещение позитронно-эмиссионной томографии или электроэнцефалографии с фМРТ; использование в рамках фМРТ-сканирования дополнительных методик, позволяющих оценивать не только BOLD-сигнал, но и другие параметры мозгового кровотока (например, скорость и объем мозгового кровотока) или метаболизма (например, с использованием МР). Получение комплементарной информации, которая потенциально может помочь в определении лежащего в основе изменения BOLD-сигнала механизма, позволит более точно описать получаемый BOLD-ответ и, что более важно, правильно его интерпретировать, т. е. провести различие между *негативным BOLD-ответом* и эффектом *негативного снижения BOLD-сигнала*. Другим перспективным направлением является переход к изучению формы BOLD-ответа в звеньях мозговых систем, осуществляющих сложноорганизованную деятельность. Так, например, воспроизводимые паттерны негативного BOLD-ответа были получены в пределах первичной моторной и зрительной коры головного мозга человека, то есть в т.н. жестких звеньях (в терминах концепции жестких и гибких звеньев Н.П. Бехтеревой) нейрональных систем головного мозга человека с низкой степенью межсубъектной вариабельности их анатомической локализации. Более сложные функциональные системы, например мозговая система обеспечения речевой функции, могут демонстрировать достаточно высокую степень различий как в локализации ее элементов, так и в уровнях их активности, особенно в условиях реорганизации на фоне основного патологического процесса, уже упомянутых в рамках данного обзора ГЦО [87]. Таким образом, изучение более сложных мозговых систем с упором на оценку формы BOLD-ответа в совокупности с получением комплементарной информации с использованием других модальностей позволит не только более полным образом описать работу мозговой системы, но и понять механизмы ее реорганизации в случае наличия патологического образования или после хирургического лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негативный BOLD-ответ является важной характеристикой локальной нейрональной активности и может быть связан с процессами торможения в ЦНС, но незаслуженно остается в тени своего позитивного аналога. Увеличение количества работ по его изучению подтверждает ценность данного феномена для понимания работы функциональных систем головного мозга, а одновременный учет нейрональной активации и торможения может позволить качественно продвинуться и в совершенствовании протоколов фМРТ для предхирургического картирования функционально значимых зон. И если методические вопросы, связанные со способом выявления негативного BOLD-ответа, преодолимы через адаптацию существующих подходов, то сложность проведения различий между негативным BOLD-ответом и негативным снижением BOLD-сигнала требует дальнейшего изучения, например через использование мультимодального подхода к оценке различных аспектов мозговой деятельности (ЭЭГ-фМРТ, фМРТ в связке с функциональной магнитно-резонансной спектроскопией).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vivas-Buitrago T., Domingo R.A., Tripathi S. et al. Influence of supramarginal resection on survival outcomes after gross total resection in IDH-wildtype glioblastoma. *J. Neurosurg.* 2022. Vol. 136. Pp. 1–8. <https://doi.org/10.3171/2020.10.JNS203366>
2. Certo F., Stummer W., Farah J.O. et al. Supramarginal resection of glioblastoma: 5-ALA fluorescence, combined intraoperative strategies and correlation with survival. *J. Neurosurg. Sci.* 2019. Vol. 63. Pp. 625–632. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.19.04787-8>
3. de Leeuw C.N., Vogelbaum M.A. Supratotal resection in glioma: a systematic review. *Neuro-Oncol.* 2019. Vol. 21. Pp. 179–188. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy166>
4. Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S. et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990. Vol. 14. Pp. 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>
5. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1990. Vol. 87. Pp. 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M. et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995. Vol. 34. Pp. 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
7. Holodny A.I., Hou B.L. Physical principles of BOLD fMRI – what is important for the clinician. В сб.: A.I. Holodny (ed.) *Functional Neuroimaging: A Clinical Approach*. Boca Raton: CRC Press, 2008. Pp. 1–12.
8. Bogomolny D.L., Petrovich N.M., Hou B.L. et al. Functional MRI in the brain tumor patient. *Top. Magn. Reson. Imaging.* 2004. Vol. 15. Pp. 325–335. <https://doi.org/10.1097/00002142-200410000-00005>

9. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H. et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Pp. 2559–2565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>
10. Krishnan R., Raabe A., Hattingen E. et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery.* 2004. Vol. 55. Pp. 904–914. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000137331.35014.5c>
11. Zhang J.J.Y., Lee K.S., Voisin M.R. et al. Awake craniotomy for resection of supratentorial glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol. Adv.* 2020. Vol. 2. vdaa111. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa111>
12. van Kessel E., Snijders T.J., Baumfalk A.E. et al. Neurocognitive changes after awake surgery in glioma patients: a retrospective cohort study. *J. Neurooncol.* 2020. Vol. 146. Pp. 97–109. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03341-6>
13. Agarwal S., Sair H.I., Pillai J.J. The problem of neurovascular uncoupling. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2021. Vol. 31. Pp. 53–67. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.09.003>
14. Logothetis N.K., Pauls J., Augath M. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 2001. Vol. 412. Pp. 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
15. Pak R.W., Hadjiabadi D.H., Senarathna J. et al. Implications of neurovascular uncoupling in functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain tumors. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. Vol. 37. Pp. 3475–3487. <https://doi.org/10.1177/0271678X17707398>
16. Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B. et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 1995. Vol. 2. Pp. 45–53. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>
17. Киреев М.В., Захс Д.В., Коротков А.Д. и др. Современные методы функциональной томографической нейровизуализации в исследовании функций больного и здорового мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99. С. 53–62.
18. Lu Q.-Y., Towne J.M., Lock M. et al. Toward coordinate-based cognition dictionaries: a BrainMap and Neurosynth demo. *Neuroscience.* 2022. Vol. 493. Pp. 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.02.016>
19. Bechtereva N.P., Abdullaev Y.G., Medvedev S.V. Properties of neuronal activity in cortex and subcortical nuclei of the human brain during single-word processing. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992. Vol. 82. Pp. 296–301. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90109-u](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90109-u)
20. Ojemann G.A. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav. Brain Sci.* 1983. Vol. 6. Pp. 189–206. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00015491>
21. Tootell R.B., Hadjikhani N., Hall E.K. et al. The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron.* 1998. Vol. 21. Pp. 1409–1422. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80659-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80659-5)
22. Smith A.T., Singh K.D., Greenlee M.W. Attentional suppression of activity in the human visual cortex. *NeuroReport.* 2000. Vol. 11. No. 2. Pp. 271–277. <https://doi.org/10.1097/00001756-200002070-00010>

23. Smith A.T., Williams A.L., Singh K.D. Negative BOLD in the visual cortex: evidence against blood stealing. *Hum. Brain Mapp.* 2004. Vol. 21. Pp. 213–220. <https://doi.org/10.1002/hbm.20017>
24. Bressler D., Spotswood N., Whitney D. Negative BOLD fMRI response in the visual cortex carries precise stimulus-specific information. *PLoS One.* 2007. Vol. 2. e410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000410>
25. Schäfer K., Blankenburg F., Kupers R. et al. Negative BOLD signal changes in ipsilateral primary somatosensory cortex are associated with perfusion decreases and behavioral evidence for functional inhibition. *Neuroimage.* 2012. Vol. 59. Pp. 3119–3127. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.085>
26. Allison J.D., Meador K.J., Loring D.W. et al. Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology.* 2000. Vol. 54. Pp. 135–142. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.1.135>
27. McGregor K.M., Sudhyadhom A., Nocera J. et al. Reliability of negative BOLD in ipsilateral sensorimotor areas during unimanual task activity. *Brain Imaging Behav.* 2015. Vol. 9. Pp. 245–254. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9302-3>
28. Newton J.M., Sunderland A., Gowland P.A. fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement. *Neuroimage.* 2005. Vol. 24. Pp. 1080–1087. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.003>
29. Hlushchuk Y., Hari R. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. Pp. 5819–5824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5536-05.2006>
30. Klingner C.M., Hasler C., Brodoehl S. et al. Dependence of the negative BOLD response on somatosensory stimulus intensity. *Neuroimage.* 2010. Vol. 53. Pp. 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.087>
31. de-Wit L.H., Kubilius J., Wagemans J. et al. Bistable gestalts reduce activity in the whole of V1, not just the retinotopically predicted parts. *J. Vision.* 2012. Vol. 12. No. 11. 12. <https://doi.org/10.1167/12.11.12>
32. Kubilius J., Wagemans J., Op De Beeck H.P. Emergence of perceptual gestalts in the human visual cortex: the case of the configural-superiority effect. *Psychol. Sci.* 2011. Vol. 22. Pp. 1296–1303. <https://doi.org/10.1177/0956797611417000>
33. Hu D., Huang L. Negative hemodynamic response in the cortex: evidence opposing neuronal deactivation revealed via optical imaging and electrophysiological recording. *J. Neurophysiol.* 2015. Vol. 114. Pp. 2152–2161. <https://doi.org/10.1152/jn.00246.2015>
34. Harel N., Lee S.-P., Nagaoka T. et al. Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. Vol. 22. Pp. 908–917. <https://doi.org/10.1097/00004647-200208000-00002>
35. Shmuel A., Yacoub E., Pfeuffer J. et al. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron.* 2002. Vol. 36. Pp. 1195–1210. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01061-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01061-9)

36. Stefanovic B., Warnking J.M., Pike G.B. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage*. 2004. Vol. 22. Pp. 771–778. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.036>
37. Lin P., Hasson U., Jovicich J. et al. A neuronal basis for task-negative responses in the human brain. *Cereb. Cortex*. 2011. Vol. 21. Pp. 821–830. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq151>
38. Lauritzen M., Mathiesen C., Schaefer K. et al. Neuronal inhibition and excitation, and the dichotomic control of brain hemodynamic and oxygen responses. *Neuroimage*. 2012. Vol. 62. Pp. 1040–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.040>
39. Northoff G., Walter M., Schulte R.F. et al. GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI. *Nat. Neurosci*. 2007. Vol. 10. Pp. 1515–1517. <https://doi.org/10.1038/nn2001>
40. Kiemes A., Davies C., Kempton M.J. et al. GABA, glutamate and neural activity: a systematic review with meta-analysis of multimodal <sup>1</sup>H-MRS-fMRI studies. *Front. Psychiatry*. 2021. Vol. 12. 644315. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644315>
41. Reinsel R.A., Veselis R.A., Dnistrian A.M. et al. Midazolam decreases cerebral blood flow in the left prefrontal cortex in a dose-dependent fashion. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2000. Vol. 3. Pp. 117–127. <https://doi.org/10.1017/S1461145700001814>
42. Walter S.A., Forsgren M., Lundengård K. et al. Positive allosteric modulator of GABA lowers BOLD responses in the cingulate cortex. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. e0148737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148737>
43. Todd N., Zhang Y., Power C. et al. Modulation of brain function by targeted delivery of GABA through the disrupted blood-brain barrier. *Neuroimage*. 2019. Vol. 189. Pp. 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.037>
44. Shmuel A., Augath M., Oeltermann A. et al. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nat. Neurosci*. 2006. Vol. 9. Pp. 569–577. <https://doi.org/10.1038/nn1675>
45. Boorman L., Kennerley A.J., Johnston D. et al. Negative blood oxygen level dependence in the rat: a model for investigating the role of suppression in neurovascular coupling. *J. Neurosci*. 2010. Vol. 30. Pp. 4285–4294. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6063-09.2010>
46. Boorman L., Harris S., Bruyns-Haylett M. et al. Long-latency reductions in gamma power predict hemodynamic changes that underlie the negative BOLD signal. *J. Neurosci*. 2015. Vol. 35. Pp. 4641–4656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2339-14.2015>
47. Nelson W., Mayhew S.D. Investigating the consistency of negative BOLD responses to combinations of visual, auditory, and somatosensory stimuli and their modulation by the level of task demand. *Hum. Brain Mapp*. 2025. Vol. 46. e70177. <https://doi.org/10.1002/hbm.70177>
48. Сеченов И.М. *Рефлексы головного мозга*. СПб.: Типография А. Головачова, 1866.
49. Ухтомский А.А. *Избранные труды*. Л.: Наука, 1978.
50. Павлов И.П. *Лекции о работе больших полушарий головного мозга*. 2-е изд. Л.: Госиздат, 1927.

51. Анохин П.К. *Внутреннее торможение как проблема физиологии*. М.: Медгиз, 1958.
52. Бериташвили И.С. *Гагрские беседы. Том II: Природа центрального торможения*. Тбилиси: АН ГССР, 1956.
53. Бехтерева Н.П. *Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека*. Л.: Медицина, 1971.
54. Wilson R., Thomas A., Mayhew S.D. Spatially congruent negative BOLD responses to different stimuli do not summate in visual cortex. *Neuroimage*. 2020. Vol. 218. 116891. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116891>
55. Gouws A.D., Alvarez I., Watson D.M. et al. On the role of suppression in spatial attention: evidence from negative BOLD in human subcortical and cortical structures. *J. Neurosci*. 2014. Vol. 34. Pp. 10347–10360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0164-14.2014>
56. Murray S.O., Kersten D., Olshausen B.A. et al. Shape perception reduces activity in human primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002. Vol. 99. Pp. 15164–15169. <https://doi.org/10.1073/pnas.192579399>
57. Stoll S., Finlayson N.J., Schwarzkopf D.S. Topographic signatures of global object perception in human visual cortex. *Neuroimage*. 2020. Vol. 220. 116926. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116926>
58. Hochstein S., Ahissar M. View from the top. *Neuron*. 2002. Vol. 36. Pp. 791–804. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01091-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01091-7)
59. Meyer B.U., Rörich S., Gräfin von Einsiedel H. et al. Inhibitory and excitatory inter-hemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*. 1995. Vol. 118. Pt. 2. Pp. 429–440. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.429>
60. Meyer B.U., Rörich S., Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann. Neurol*. 1998. Vol. 43. Pp. 360–369. <https://doi.org/10.1002/ana.410430314>
61. Ciechanski P., Kirton A. Transcranial direct-current stimulation can enhance motor learning in children. *Cereb. Cortex*. 2017. Vol. 27. Pp. 2758–2767. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw114>
62. Boroocerdi B., Diefenbach K., Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J. Neurol. Sci*. 1996. Vol. 144. Pp. 160–170. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00222-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00222-5)
63. Cargnelutti E., Ius T., Skrap M. et al. What do we know about pre- and postoperative plasticity in patients with glioma? A review of neuroimaging and intraoperative mapping studies. *Neuroimage Clin*. 2020. Vol. 28. 102435. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102435>
64. Tal Z., Geva R., Amedi A. Positive and negative somatotopic BOLD responses in contralateral versus ipsilateral Penfield homunculus. *Cereb. Cortex*. 2017. Vol. 27. Pp. 962–980. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx024>
65. Zeharia N., Hertz U., Flash T. et al. Negative blood oxygenation level dependent homunculus and somatotopic information in primary motor cortex and supplementary motor area. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. Vol. 109. Pp. 18565–18570. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119125109>

66. Hairston W.D., Hodges D.A., Casanova R. et al. Closing the mind's eye: deactivation of visual cortex related to auditory task difficulty. *Neuroreport*. 2008. Vol. 19. 151. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f42509>
67. Amedi A., Malach R., Pascual-Leone A. Negative BOLD differentiates visual imagery and perception. *Neuron*. 2005. Vol. 48. No. 5. Pp. 859–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.032>
68. Wilson R., Mullinger K.J., Francis S.T. et al. The relationship between negative BOLD responses and ERS and ERD of alpha/beta oscillations in visual and motor cortex. *Neuroimage*. 2019. Vol. 199. Pp. 635–650. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.009>
69. Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. Vol. 2. Pp. 685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
70. McKiernan K.A., Kaufman J.N., Kucera-Thompson J. et al. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J. Cogn. Neurosci.* 2003. Vol. 15. Pp. 394–408. <https://doi.org/10.1162/089892903321593117>
71. Rossetti G.M., d'Avossa G., Rogan M. et al. Reversal of neurovascular coupling in the default mode network: evidence from hypoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021. Vol. 41. Pp. 805–818. <https://doi.org/10.1177/0271678X20930827>
72. Stiernman L.J., Grill F., Hahn A. et al. Dissociations between glucose metabolism and blood oxygenation in the human default mode network revealed by simultaneous PET-fMRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2021. Vol. 118. e2021913118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021913118>
73. Friston K.J., Williams S., Howard R. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.* 1996. Vol. 35. Pp. 346–355. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312>
74. Friston K.J., Fletcher P., Josephs O. et al. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage*. 1998. Vol. 7. Pp. 30–40. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
75. Aguirre G.K., Zarahn E., D'Esposito M. The variability of human BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*. 1998. Vol. 8. Pp. 360–369. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0369>
76. Friston K.J., Fletcher P., Josephs O. et al. Event-related fMRI: characterizing differential responses (duplicate entry). *Neuroimage*. 1998. Vol. 7. Pp. 30–40. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
77. Maniar Y.M., Peck K.K., Jenabi M. et al. Functional MRI shows altered deactivation and a corresponding decrease in functional connectivity of the default mode network in patients with gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2021. Vol. 42. Pp. 1505–1512. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7138>
78. Chen G., Taylor P.A., Reynolds R.C. et al. BOLD response is more than just magnitude: improving detection sensitivity through capturing hemodynamic profiles. *Neuroimage*. 2023. Vol. 277. 120224. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120224>

79. Epp S., Castrillón G., Yuan B. et al. BOLD signal changes can oppose oxygen metabolism across the human cortex. *Nat. Neurosci.* 2025. Vol. 29. Pp. 1225–1236 <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02132-9>
80. Mishra A.M., Ellens D.J., Schridde U. et al. Where fMRI and electrophysiology agree to disagree: corticothalamic and striatal activity patterns in the WAG/Rij rat. *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. Pp. 15053–15064. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0101-11.2011>
81. Kozberg M.G., Chen B.R., DeLeo S.E. et al. Resolving the transition from negative to positive blood oxygen level-dependent responses in the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110. Pp. 4380–4385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212785110>
82. Stiernman L., Grill F., McNulty C. et al. Widespread fMRI BOLD signal overactivations during cognitive control in older adults are not matched by corresponding increases in fPET glucose metabolism. *J. Neurosci.* 2023. Vol. 43. Pp. 2527–2536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1331-22.2023>
83. Tsvetanov K.A., Henson R.N.A., Rowe J.B. Separating vascular and neuronal effects of age on fMRI BOLD signals. *Philos. Trans. R. Soc. B.* 2021. Vol. 376. No. 1815. 20190631. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0631>
84. Mayhew S.D., Coleman S.C., Mullinger K.J. et al. Across the adult lifespan the ipsilateral sensorimotor cortex negative BOLD response exhibits decreases in magnitude and spatial extent suggesting declining inhibitory control. *Neuroimage.* 2022. Vol. 253. 119081. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119081>
85. McClure K.D., McClure S.M., Richter M.C. et al. The kinetics of the BOLD response depend on inter-stimulus time. *Neuroimage.* 2005. Vol. 27. Pp. 817–823. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.054>
86. Serences J.T. A comparison of methods for characterizing the event-related BOLD time-series in rapid fMRI. *Neuroimage.* 2004. Vol. 21. Pp. 1690–1700. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.021>
87. Nieberlein L., Rampp S., Gussev A. et al. Reorganization and plasticity of the language network in patients with cerebral gliomas. *Neuroimage Clin.* 2023. Vol. 37. 103326. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103326>

## REFERENCES

1. Vivas-Buitrago T., Domingo R.A., Tripathi S. et al. Influence of supramarginal resection on survival outcomes after gross total resection in IDH-wildtype glioblastoma. *J. Neurosurg.* 2022;136:1–8. <https://doi.org/10.3171/2020.10.JNS203366>
2. Certo F., Stummer W., Farah J.O. et al. Supramarginal resection of glioblastoma: 5-ALA fluorescence, combined intraoperative strategies and correlation with survival. *J. Neurosurg. Sci.* 2019;63:625–632. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.19.04787-8>
3. de Leeuw C.N., Vogelbaum M.A. Supratotal resection in glioma: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2019;21:179–188. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy166>
4. Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S. et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990;14:68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>

5. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990;**87**:9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M. et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995;**34**:537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
7. Holodny A.I., Hou B.L. Physical principles of BOLD fMRI – what is important for the clinician. In: A.I. Holodny (ed.) *Functional Neuroimaging: A Clinical Approach*. Boca Raton: CRC Press; 2008, pp. 1–12.
8. Bogomolny D.L., Petrovich N.M., Hou B.L. et al. Functional MRI in the brain tumor patient. *Top. Magn. Reson. Imaging.* 2004;**15**:325–335. <https://doi.org/10.1097/00002142-200410000-00005>
9. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H. et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012;**30**:2559–2565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>
10. Krishnan R., Raabe A., Hattingen E. et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery.* 2004;**55**:904–914; discussion 914–915. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000137331.35014.5c>
11. Zhang J.J.Y., Lee K.S., Voisin M.R. et al. Awake craniotomy for resection of supratentorial glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol. Adv.* 2020;**2**:vdaa111. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa111>
12. van Kessel E., Snijders T.J., Baumfalk A.E. et al. Neurocognitive changes after awake surgery in glioma patients: a retrospective cohort study. *J. Neurooncol.* 2020;**146**:97–109. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03341-6>
13. Agarwal S., Sair H.I., Pillai J.J. The problem of neurovascular uncoupling. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2021;**31**:53–67. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.09.003>
14. Logothetis N.K., Pauls J., Augath M. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 2001;**412**:150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
15. Pak R.W., Hadjiabadi D.H., Senarathna J. et al. Implications of neurovascular uncoupling in functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain tumors. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;**37**:3475–3487. <https://doi.org/10.1177/0271678X17707398>
16. Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B. et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 1995;**2**:45–53. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>
17. Kireev M.V., Zahks D.V., Korotkov A.D. et al. Sovremennyye metody funktsional'noy tomograficheskoy neyrovizualizatsii v issledovanii funktsiy bol'nogo i zdorovogo mozga [Modern methods of functional tomographic brain imaging for brain function researching in norm and pathology]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2013;**99**(1):53–62. (In Russ.)
18. Lu Q.-Y., Towne J.M., Lock M. et al. Toward coordinate-based cognition dictionaries: a BrainMap and Neurosynth demo. *Neuroscience.* 2022;**493**:109–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.02.016>
19. Bechtereva N.P., Abdullaev Y.G., Medvedev S.V. Properties of neuronal activity in cortex and subcortical nuclei of the human brain during single-word processing. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992;**82**:296–301. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90109-u](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90109-u)

20. Ojemann G.A. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav. Brain Sci.* 1983;**6**:189–206.  
<https://doi.org/10.1017/S0140525X00015491>
21. Tootell R.B., Hadjikhani N., Hall E.K. et al. The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron.* 1998;**21**:1409–1422. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80659-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80659-5)
22. Smith A.T., Singh K.D., Greenlee M.W. Attentional suppression of activity in the human visual cortex. *Neuroreport.* 2000;**11**(2):271–277.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-200002070-00010>
23. Smith A.T., Williams A.L., Singh K.D. Negative BOLD in the visual cortex: evidence against blood stealing. *Hum. Brain Mapp.* 2004;**21**:213–220.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.20017>
24. Bressler D., Spotswood N., Whitney D. Negative BOLD fMRI response in the visual cortex carries precise stimulus-specific information. *PLoS One.* 2007;**2**:e410.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000410>
25. Schäfer K., Blankenburg F., Kupers R. et al. Negative BOLD signal changes in ipsilateral primary somatosensory cortex are associated with perfusion decreases and behavioral evidence for functional inhibition. *Neuroimage.* 2012;**59**:3119–3127.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.085>
26. Allison J.D., Meador K.J., Loring D.W. et al. Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology.* 2000;**54**:135–142.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.54.1.135>
27. McGregor K.M., Sudhyadhom A., Nocera J. et al. Reliability of negative BOLD in ipsilateral sensorimotor areas during unimanual task activity. *Brain Imaging Behav.* 2015;**9**:245–254. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9302-3>
28. Newton J.M., Sunderland A., Gowland P.A. fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement. *Neuroimage.* 2005;**24**:1080–1087.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.003>
29. Hlushchuk Y., Hari R. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J. Neurosci.* 2006;**26**:5819–5824.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5536-05.2006>
30. Klingner C.M., Hasler C., Brodoehl S. et al. Dependence of the negative BOLD response on somatosensory stimulus intensity. *Neuroimage.* 2010;**53**:189–195.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.087>
31. de-Wit L.H., Kubilius J., Wagemans J. et al. Bistable Gestalts reduce activity in the whole of V1, not just the retinotopically predicted parts. *J. Vis.* 2012;**12**(11):12.  
<https://doi.org/10.1167/12.11.12>
32. Kubilius J., Wagemans J., Op De Beeck H.P. Emergence of perceptual Gestalts in the human visual cortex: the case of the configural-superiority effect. *Psychol. Sci.* 2011;**22**:1296–1303. <https://doi.org/10.1177/0956797611417000>
33. Hu D., Huang L. Negative hemodynamic response in the cortex: evidence opposing neuronal deactivation revealed via optical imaging and electrophysiological recording. *J. Neurophysiol.* 2015;**114**:2152–2161. <https://doi.org/10.1152/jn.00246.2015>

34. Harel N., Lee S.-P., Nagaoka T. et al. Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002;**22**:908–917. <https://doi.org/10.1097/00004647-200208000-00002>
35. Shmuel A., Yacoub E., Pfeuffer J. et al. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron.* 2002;**36**:1195–1210. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01061-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01061-9)
36. Stefanovic B., Warnking J.M., Pike G.B. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage.* 2004;**22**:771–778. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.036>
37. Lin P., Hasson U., Jovicich J. et al. A neuronal basis for task-negative responses in the human brain. *Cereb. Cortex.* 2011;**21**:821–830. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq151>
38. Lauritzen M., Mathiesen C., Schaefer K. et al. Neuronal inhibition and excitation, and the dichotomic control of brain hemodynamic and oxygen responses. *Neuroimage.* 2012;**62**:1040–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.040>
39. Northoff G., Walter M., Schulte R.F. et al. GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI. *Nat. Neurosci.* 2007;**10**:1515–1517. <https://doi.org/10.1038/nn2001>
40. Kiemer A., Davies C., Kempton M.J. et al. GABA, glutamate and neural activity: a systematic review with meta-analysis of multimodal <sup>1</sup>H-MRS-fMRI studies. *Front. Psychiatry.* 2021;**12**:644315. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644315>
41. Reinsel R.A., Veselis R.A., Dnistrian A.M. et al. Midazolam decreases cerebral blood flow in the left prefrontal cortex in a dose-dependent fashion. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000;**3**:117–127. <https://doi.org/10.1017/S1461145700001814>
42. Walter S.A., Forsgren M., Lundengård K. et al. Positive allosteric modulator of GABA lowers BOLD responses in the cingulate cortex. *PLoS One.* 2016;**11**:e0148737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148737>
43. Todd N., Zhang Y., Power C. et al. Modulation of brain function by targeted delivery of GABA through the disrupted blood-brain barrier. *Neuroimage.* 2019;**189**:267–275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.037>
44. Shmuel A., Augath M., Oeltermann A. et al. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nat. Neurosci.* 2006;**9**:569–577. <https://doi.org/10.1038/nn1675>
45. Boorman L., Kennerley A.J., Johnston D. et al. Negative blood oxygen level dependence in the rat: a model for investigating the role of suppression in neurovascular coupling. *J. Neurosci.* 2010;**30**:4285–4294. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6063-09.2010>
46. Boorman L., Harris S., Bruyns-Haylett M. et al. Long-latency reductions in gamma power predict hemodynamic changes that underlie the negative BOLD signal. *J. Neurosci.* 2015;**35**:4641–4656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2339-14.2015>
47. Nelson W., Mayhew S.D. Investigating the Consistency of Negative BOLD Responses to Combinations of Visual, Auditory, and Somatosensory Stimuli and Their Modulation by the Level of Task Demand. *Human Brain Mapping.* 2025;**46**:e70177. <https://doi.org/10.1002/hbm.70177>

48. Sechenov I.M. *Refleksy golovnoy mozga [Reflexes of the Brain]*. Saint Petersburg: Printing House of A. Golovachov; 1866. (In Russ.)
49. Ukhtomsky A.A. *Izbrannyye trudy [Selected works]*. Leningrad: Nauka; 1978. (In Russ.)
50. Pavlov I.P. *Lektsii o rabote bol'shikh polushariy golovnoy mozga [Lectures on the work of the cerebral hemispheres]*. 2nd ed. Leningrad: State Publishing House; 1927. (In Russ.)
51. Anokhin P.K. *Vnutrenneye tormozheniye kak problema fiziologii [Internal inhibition as a problem in physiology]*. Moscow: Medgiz; 1958. (In Russ.)
52. Beritashvili I.S. *Gagrskiye besedy. Tom II: Priroda tsentral'nogo tormozheniya [Gagra Conversations. Vol. II: The Nature of Central Inhibition]*. Tbilisi: Acad. Sci. Georgian SSR; 1956. (In Russ.)
53. Bekhtereva N.P. *Neyrofiziologicheskiye aspekty psikhicheskoy deyatel'nosti cheloveka [Neurophysiological aspects of human mental activity]*. Leningrad: Meditsina; 1971. (In Russ.)
54. Wilson R., Thomas A., Mayhew S.D. Spatially congruent negative BOLD responses to different stimuli do not summate in visual cortex. *Neuroimage*. 2020;**218**:116891. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116891>
55. Gouws A.D., Alvarez I., Watson D.M. et al. On the role of suppression in spatial attention: evidence from negative BOLD in human subcortical and cortical structures. *J. Neurosci*. 2014;**34**:10347–10360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0164-14.2014>
56. Murray S.O., Kersten D., Olshausen B.A. et al. Shape perception reduces activity in human primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002;**99**:15164–15169. <https://doi.org/10.1073/pnas.192579399>
57. Stoll S., Finlayson N.J., Schwarzkopf D.S. Topographic signatures of global object perception in human visual cortex. *Neuroimage*. 2020;**220**:116926. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116926>
58. Hochstein S., Ahissar M. View from the top. *Neuron*. 2002;**36**:791–804. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01091-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01091-7)
59. Meyer B.U., Rörich S., Gräfin von Einsiedel H. et al. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*. 1995;**118**(2):429–440. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.429>
60. Meyer B.U., Rörich S., Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann. Neurol*. 1998;**43**:360–369. <https://doi.org/10.1002/ana.410430314>
61. Ciechanski P., Kirton A. Transcranial direct-current stimulation can enhance motor learning in children. *Cereb. Cortex*. 2017;**27**:2758–2767. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw114>
62. Boroojerdi B., Diefenbach K., Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J. Neurol. Sci.* 1996;**144**:160–170. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00222-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00222-5)
63. Cargnelutti E., Ius T., Skrap M. et al. What do we know about pre- and postoperative plasticity in patients with glioma? A review of neuroimaging and intraoperative mapping studies. *Neuroimage Clin*. 2020;**28**:102435. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102435>

64. Tal Z., Geva R., Amedi A. Positive and negative somatotopic BOLD responses in contralateral versus ipsilateral Penfield homunculus. *Cereb. Cortex.* 2017;**27**:962–980. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx024>
65. Zeharia N., Hertz U., Flash T. et al. Negative blood oxygenation level dependent homunculus and somatotopic information in primary motor cortex and supplementary motor area. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012;**109**:18565–18570. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119125109>
66. Hairston W.D., Hodges D.A., Casanova R. et al. Closing the mind's eye: deactivation of visual cortex related to auditory task difficulty. *Neuroreport.* 2008;**19**:151. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f42509>
67. Amedi A., Malach R., Pascual-Leone A. Negative BOLD differentiates visual imagery and perception. *Neuron.* 2005;**48**(5):859–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.032>
68. Wilson R., Mullinger K.J., Francis S.T. et al. The relationship between negative BOLD responses and ERS and ERD of alpha/beta oscillations in visual and motor cortex. *Neuroimage.* 2019;**199**:635–650. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.009>
69. Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;**2**:685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
70. McKiernan K.A., Kaufman J.N., Kucera-Thompson J. et al. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J. Cogn. Neurosci.* 2003;**15**:394–408. <https://doi.org/10.1162/089892903321593117>
71. Rossetti G.M., d'Avossa G., Rogan M. et al. Reversal of neurovascular coupling in the default mode network: evidence from hypoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021;**41**:805–818. <https://doi.org/10.1177/0271678X20930827>
72. Stiernman L.J., Grill F., Hahn A. et al. Dissociations between glucose metabolism and blood oxygenation in the human default mode network revealed by simultaneous PET-fMRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2021;**118**:e2021913118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021913118>
73. Friston K.J., Williams S., Howard R. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.* 1996;**35**:346–355. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312>
74. Friston K.J., Fletcher P., Josephs O. et al. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage.* 1998;**7**:30–40. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
75. Aguirre G.K., Zarahn E., D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage.* 1998;**8**:360–369. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0369>
76. Friston K.J., Fletcher P., Josephs O. et al. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage.* 1998;**7**:30–40. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
77. Maniar Y.M., Peck K.K., Jenabi M. et al. Functional MRI shows altered deactivation and a corresponding decrease in functional connectivity of the default mode network in patients with gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2021;**42**:1505–1512. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7138>

78. Chen G., Taylor P.A., Reynolds R.C. et al. BOLD response is more than just magnitude: improving detection sensitivity through capturing hemodynamic profiles. *Neuroimage*. 2023;**277**:120224. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120224>
79. Epp S., Castrillón G., Yuan B. et al. BOLD signal changes can oppose oxygen metabolism across the human cortex. *Nat. Neurosci*. 2025;**29**:1225–1236. <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02132-9>
80. Mishra A.M., Ellens D.J., Schridde U. et al. Where fMRI and electrophysiology agree to disagree: corticothalamic and striatal activity patterns in the WAG/Rij rat. *J. Neurosci*. 2011;**31**:15053–15064. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0101-11.2011>
81. Kozberg M.G., Chen B.R., DeLeo S.E. et al. Resolving the transition from negative to positive blood oxygen level-dependent responses in the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;**110**:4380–4385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212785110>
82. Stiernman L., Grill F., McNulty C. et al. Widespread fMRI BOLD signal overactivations during cognitive control in older adults are not matched by corresponding increases in fPET glucose metabolism. *J. Neurosci*. 2023;**43**:2527–2536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1331-22.2023>
83. Tsvetanov K.A., Henson R.N.A., Rowe J.B. Separating vascular and neuronal effects of age on fMRI BOLD signals. *Philos. Trans. R. Soc. B.* 2021;**376**(1815):20190631. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0631>
84. Mayhew S.D., Coleman S.C., Mullinger K.J. et al. Across the adult lifespan the ipsilateral sensorimotor cortex negative BOLD response exhibits decreases in magnitude and spatial extent suggesting declining inhibitory control. *Neuroimage*. 2022;**253**:119081. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119081>
85. McClure K.D., McClure S.M., Richter M.C. et al. The kinetics of the BOLD response depend on inter-stimulus time. *Neuroimage*. 2005;**27**:817–823. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.054>
86. Serences J.T. A comparison of methods for characterizing the event-related BOLD timeseries in rapid fMRI. *Neuroimage*. 2004;**21**:1690–1700. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.021>
87. Nieberlein L., Rampp S., Gussew A. et al. Reorganization and plasticity of the language network in patients with cerebral gliomas. *Neuroimage Clin*. 2023;**37**:103326. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103326>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мызников Артем Дмитриевич – врач-рентгенолог кабинета МРТ ИМЧ РАН; мл. науч. сотр. лаборатории нейровизуализации отдела междисциплинарных исследований мозга Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
 E-mail: admyznikov@ihb.spb.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0333-2011>

Селиверстов Роман Юрьевич – канд. мед. наук; нейрохирург клиники; ст. науч. сотр. лаборатории нейровизуализации отдела междисциплинарных

исследований мозга, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; доц. кафедры нейрохирургии имени проф. А.Л. Поленова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: ruseliv@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9284-1119>

Коротков Александр Дмитриевич – канд. мед. наук; ст. науч. сотр.; заведующий лабораторией нейровизуализации отдела междисциплинарных исследований мозга, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: korotkov@ihb.spb.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3527-7205>

Алиев Гамзат Барилмагомедович – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: aliev.gm@ihb.spb.ru  
<https://orcid.org/0009-0007-4127-4939>

Чередниченко Денис Владимирович – д-р мед. наук; первый заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: cherednil@ihb.spb.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5015-5073>

Дидур Михаил Дмитриевич – д-р мед. наук; проф.; дир., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; главный внештатный специалист по спортивной медицине Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга  
E-mail: didur@ihb.spb.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4086-5992>

Киреев Максим Владимирович – д-р мед. наук; проф.; руководитель отдела междисциплинарных исследований мозга, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: max@ihb.spb.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3409-6293>

Поступила в редакцию 28.09.2025

После доработки 06.03.2026

Принята к публикации 08.03.2026

#### ABOUT THE AUTHORS

Myznikov, Artem D. — Radiologist, MRI Department, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Laboratory of Neuroimaging, Department of Interdisciplinary Brain Research, Federal State Budgetary

Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [admyznikov@ihb.spb.ru](mailto:admyznikov@ihb.spb.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-0333-2011>

Seliverstov, Roman Yu. — Cand. Sc. (Medicine); Neurosurgeon at the Clinic; Senior Research Officer, Laboratory of Neuroimaging, Department of Interdisciplinary Brain Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute

of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”; Associate Professor, Department of Neurosurgery named after Prof. A.L. Polenov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [ruseliv@mail.ru](mailto:ruseliv@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-9284-1119>

Korotkov, Alexander D. — Cand. Sc. (Medicine); Senior Research Officer; Head, Laboratory of Neuroimaging, Department of Interdisciplinary Brain Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [korotkov@ihb.spb.ru](mailto:korotkov@ihb.spb.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-3527-7205>

Aliev, Gamzat B. — Neurosurgeon, Neurosurgery Department, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; Federal State Budgetary Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [aliev.gm@ihb.spb.ru](mailto:aliev.gm@ihb.spb.ru)

<https://orcid.org/0009-0007-4127-4939>

Cherednichenko, Denis V. — Ph.D. (Medicine); First Deputy Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [cheredni1@ihb.spb.ru](mailto:cheredni1@ihb.spb.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-5015-5073>

Didur, Mikhail D. — Ph.D. (Medicine); Full Professor; Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”; Chief Freelance Specialist in Sports Medicine of the Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [didur@ihb.spb.ru](mailto:didur@ihb.spb.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-4086-5992>

Kireev, Maxim V. — Ph.D. (Medicine); Full Professor; Head of the Department of Interdisciplinary Brain Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [max@ihb.spb.ru](mailto:max@ihb.spb.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-3409-6293>

Received September 28, 2025

Revised March 06, 2026

Accepted March 08, 2026