

Л.М. Яцык<sup>1</sup>, Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, В.В. Алтунин<sup>1</sup>, И.А. Поваляева<sup>1</sup>, П.А. Прудников<sup>1</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 2</sup>, Е.В. Кайтукова<sup>1, 2</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия — перспективный метод изучения когнитивных функций у детей

## Контактная информация:

Яцык Леонид Михайлович, младший научный сотрудник отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, 1а, тел.: +7 (495) 427-88-88, e-mail: leonid2rgmu@gmail.com

Статья поступила: 17.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

Представлено описание нового перспективного метода функциональной нейровизуализации — функциональной ближней инфракрасной спектроскопии (фБИКС — functional near-infrared spectroscopy; fNIRS). Изложены общие сведения о функциональной томографии и особенностях ее проведения у детей. Дано краткое описание истории разработки фБИКС, самого метода, его преимуществ и недостатков. Освещены сферы применения фБИКС в науке и клинической практике. Описаны особенности фБИКС, определено место метода в числе прочих методов функциональной томографии. Отмечено, что фБИКС существенно дополняет другие исследовательские и диагностические методы, в числе которых функциональная магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, вызванные потенциалы, в том числе за счет расширения диапазона решаемых с помощью функциональной нейровизуализации научных и клинических задач.

**Ключевые слова:** нейровизуализация, когнитивные функции, нейронауки, фБИКС, ЭЭГ, ПЭТ, МЭГ

**Для цитирования:** Яцык Л.М., Каркашадзе Г.А., Алтунин В.В., Поваляева И.А., Прудников П.А., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия — перспективный метод изучения когнитивных функций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):479–486. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490>

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие технологий ранней детекции и коррекции когнитивных нарушений у детей базируется на фундаментальных исследованиях в области нейронаук (нейробиологии, нейрофизиологии, нейропсихологии). Одной из таких технологий является структурная нейровизуализация, которая, в отличие от используемого в клинической практике способа обзорной оценки структу-

ры мозга, позволяет производить дифференциальную визуализацию «тонких» мозговых структур, таких как отдельные миелоновые тракты (проводящие пути) или мелкие ядра (скопления нервных клеток) в веществе мозга. Инструментарий нейровизуализации, используемый в научных целях, отличается от применяемого в клинической практике и позволяет установить закономерности структурных перестроек мозга в процессе физиологиче-

Leonid M. Yatsyk<sup>1</sup>, George A. Karkashadze<sup>1</sup>, Viktor V. Altunin<sup>1</sup>, Inessa A. Povalyaeva<sup>1</sup>, Pavel A. Prudnikov<sup>1</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 2</sup>, Elena V. Kaytukova<sup>1, 2</sup>, Kamilla E. Efendieva<sup>1, 2</sup>, Leila S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Functional Near-Infrared Spectroscopy as Promising Method for Studying Cognitive Functions in Children

The description of new promising method of functional neuroimaging, functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), is presented. General information on functional tomography and its features in children are given. Brief description on the history of fNIRS development, the method itself, its advantages and disadvantages are covered. fNIRS implementation areas in science and clinical practice are clarified. fNIRS features are described, and the role of this method among others in functional tomography is determined. It was noted that fNIRS significantly complements other research and diagnostic methods, including functional magnetic resonance imaging, electroencephalography, induced potentials, thereby expanding the range of scientific and clinical issues that can be solved by functional neuroimaging.

**Keywords:** neuroimaging, cognitive functions, neurosciences, fNIRS, EEG, PET, MEG

**For citation:** Yatsyk Leonid M., Karkashadze George A., Altunin Viktor V., Povalyaeva Inessa A., Prudnikov Pavel A., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leila S. Functional Near-Infrared Spectroscopy as Promising Method for Studying Cognitive Functions in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):479–486. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490>

ского взросления и при патологии. Технологии наукоемкой нейровизуализации развиваются в двух направлениях: микроструктурная и функциональная нейровизуализация. Первое — разработка и применение инструментов обработки магнитно-резонансных изображений с определением морфометрических показателей головного мозга и его структур (толщина серого вещества извилины, форма и размер подкорковых ядер, показатели развития проводящих путей) [1]. Второе — разработка и применение инструментов нейровизуализации мозговой активности человека, с помощью которых проводится анализ топической локализации высших психических функций, формируется карта функциональной активности мозга [1]. Некоторые из методов функциональной нейровизуализации (например, такие как ЭЭГ) используются десятилетиями, а некоторые — относительно новые. В их числе функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКС — functional near-infrared spectroscopy; fNIRS).

## ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

### Электроэнцефалография

Электроэнцефалография (ЭЭГ) используется в медицинской науке уже достаточно давно, еще с 20–30-х гг. прошлого столетия, а для изучения нормальной мозговой активности у детей применяется в течение уже более пяти десятилетий [2]. Регистрируемая в ходе ЭЭГ с помощью расположенных на скальпе электродов электрическая активность головного мозга представляет собой периодическую синхронизацию электрического возбуждения в небольших популяциях нейронов, преимущественно на извилистых поверхностях коры головного мозга, что может отражать функциональную активность мозга [3]. Преимуществом ЭЭГ является высокая временная реактивность на активацию мозга — электрические потенциалы, генерируемые нейронами, регистрируются с миллисекундным временным разрешением. Также это достаточно компактный, технически относительно простой метод, который позволяет регистрировать активность в течение довольно долгого времени. Вместе с тем ЭЭГ не способна точно локализовать источник мозговой активности: электрические потенциалы при нормальной физиологической активности из разных зон головного мозга искажаются, смешиваются, распределяются по всем направлениям, как бы расплываясь в результате по поверхности мозга, таким образом, невозможна прямая регистрация активности подкорковых структур [4]. Также общеизвестно, что точная регистрация ЭЭГ-активности с помощью стационарных комплексов остается затруднительной в бодрствовании у детей в возрасте до 5 лет ввиду высокой подвижности детей и низкой способности контролировать себя в состоянии покоя.

### Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — метод визуализации, основанный на измерении химической и физиологической активности в тканях головного мозга. С этой целью в кровоток вводятся радиоактивные индикаторы, содержащие изотопы, излучающие позитроны. Последние могут быть обнаружены с помощью кольца датчиков, что позволяет количественно оценить параметры кровотока или скорость метаболизма конкретных элементов/соединений и показать локализацию этой активности. Поскольку глюкоза и кислород имеют ключевое значение для удовлетворения энергетических потребностей мозга, во многих ПЭТ-исследованиях у детей измеряли возрастные изменения и различия

количества этих субстратов [5, 6]. В результате было показано, что при рождении уровень метаболизма глюкозы в коре головного мозга примерно на 30% ниже, чем у взрослых. Примерно ко второму году жизни происходит его повышение до значений у взрослого человека, к трем годам значения метаболизма превышают таковые у взрослых, а с четырех до девяти лет достигают стабильного максимума, что примерно вдвое выше значений показателя у взрослых [5]. Во многом поэтому, а также ввиду этических ограничений проведения ПЭТ у здоровых детей (по причине необходимости введения радиоизотопов) [7] основной массив исследований с применением ПЭТ выполнен на случаях тяжелых психоневрологических и онкологических заболеваний [8–10].

### Функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — метод визуализации, разработанный для регистрации региональных, изменяющихся во времени параметров метаболизма головного мозга. Метод фМРТ основан на регистрации изменений магнитного поля, окружающего эритроциты, в зависимости от кислородного насыщения гемоглобина, меняющегося в периоды активации и покоя мозга [11]. Эта метаболическая активность может быть следствием решения когнитивных задач, предъявленных исследователем, или результатом нерегулируемых процессов в покоем мозге. По сравнению с ПЭТ фМРТ более доступна и относительно дешева, неинвазивна и обладает лучшим пространственным разрешением, поэтому метод стал очень востребованным в нейронауках. С 1990 г. фМРТ активно используется в исследованиях в области когнитивной нейробиологии, нейропсихологии, неврологии, нейрохирургии и клинической психиатрии. Применение фМРТ позволило совершить рывок в топической локализации ранее не картируемых когнитивных и эмоциональных процессов. У детей школьного возраста с помощью фМРТ изучали импрессионную и экспрессионную речь, память, исполнительные функции, мышление и эмоции [12–14].

Недостатками метода являются низкая мобильность аппаратного комплекса, относительно высокая стоимость исследования (дешевле, чем ПЭТ, но дороже, чем ЭЭГ), относительно низкое временное разрешение (по сравнению с ЭЭГ), зависимость от гемодинамических параметров (в отличие от ЭЭГ и ПЭТ), высокая чувствительность к движениям головы, невозможность проведения исследования при клаустрофобии, имплантатах в области головы. Эти факторы ограничивают применение метода в исследованиях с участием пациентов с психическими нарушениями, детей дошкольного возраста, а также с большим количеством участников.

### Магнитоэнцефалография

Магнитоэнцефалография (МЭГ) — метод измерения нейронной активности с временным разрешением в миллисекунды, но датчики регистрируют не электрические потенциалы, как в случае ЭЭГ, а колебания магнитных полей, порождаемых нервными импульсами в головном мозге [15]. Так как магнитные поля, создаваемые нервными импульсами в мозге, проходят через ткани мозга практически без возмущений, это позволяет создать относительно прямую пространственную взаимосвязь между источниками активности и датчиками, давая возможность более точно по сравнению с ЭЭГ локализовать активность мозга [16, 17] и вместе с тем получить более быстрый временной отклик, чем при ПЭТ и фМРТ. Первые магнитометры были разработаны еще в 60-х гг.

прошлого века [18], однако технологически подготовить устройства для применения в научно-практических целях удалось с конца 1990-х гг. С этого времени метод начали применять и в исследованиях с участием детей [19–21]. К недостаткам МЭГ можно отнести высокую стоимость исследования и ввиду этого его низкую доступность, а также невозможность прямой регистрации активности подкорковых структур.

### Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия

фБИКС — это относительно «молодая» технология нейровизуализации, предназначенная для картирования функционирующей коры головного мозга человека. Возможности функциональной нейровизуализации с помощью фБИКС идентичны фМРТ и связаны с физиологическим феноменом так называемого гемодинамического ответа — быстрого локального увеличения мозгового кровотока в ответ на функциональную активацию нейронов соответствующей зоны. Ключевой особенностью этого феномена является соответствие (вплоть до полного совпадения) зоны локального повышения мозгового кровотока региону повышенной нейронной активности. Происходит локальное повышение мозгового кровотока за счет того, что соответствующие физиологические механизмы реализуются непосредственно на уровне клеточного микроокружения нейронов [22].

С помощью фБИКС можно в режиме реального времени отслеживать быстрое локализованное изменение в крови концентрации окси- и дезоксигемоглобина, молекулы которых являются основными поглотителями ближнего инфракрасного (БИК) излучения, происходящее в результате гемодинамического ответа функционально активных зон коры головного мозга (см. рисунок) [23]. Современные многоканальные системы с высоким временным разрешением используют 3 метода ближней инфракрасной спектроскопии (БИКС):

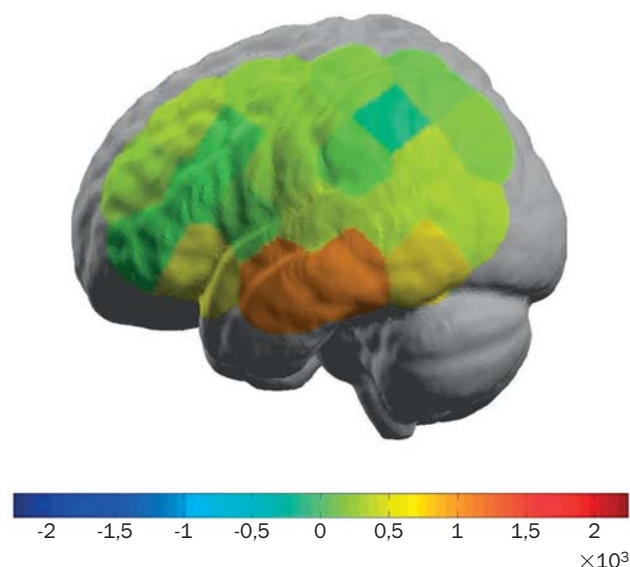
- 1) метод непрерывной волны, основанный на постоянном освещении ткани, измеряет ослабление проходящего через голову света;
- 2) метод частотной области, основанный на освещении головы светом с модуляцией интенсивности, позволяет измерять как ослабление, так и фазовый сдвиг выходящего света;
- 3) метод временной области, при котором происходит освещение головы короткими импульсами света, что определяет форму импульса после его распространения через ткани.

Применение указанных методов сочетается с использованием сложных систем анализа данных, обеспечивающих одновременное выполнение множества измерений и представление результатов в виде карты или изображения определенной области коры головного мозга [22, 23].

Пионером тканевой спектрофотометрии был британский ученый Гленн Милликен, который еще в 30–40-х гг. прошлого века с помощью спектрофотометрии проводил измерения дезоксигенации гемоглобина и миоглобина в мышечной ткани кошек [24, 25]. В 1977 г. американский ученый Франс Йобсис выполнил неинвазивное измерение оксигенации гемоглобина в реальном времени с использованием трансиллюминационной спектроскопии, что стало возможным благодаря относительно высокой прозрачности тканей мозга в БИК-диапазоне [26]. В 1980-х, после публикации результатов применения БИКС в лабораторных условиях [27], Ф. Йобсис и соавт. применили БИКС для изучения особенностей оксигенации головного мозга у больных ново-

рожденных [28]. Примерно тогда же итальянский ученый Марко Феррари, используя прототипы БИКС, начал исследования с целью изучения изменения оксигенации головного мозга у взрослых людей [29, 30]. В 1987 г. ученый из Великобритании Дэвид Делпи впервые использует прибор на основе БИКС для количественного измерения различных параметров гемодинамики и оксигенации у больных новорожденных [31, 32]. В 1989 г. в результате сотрудничества с Университетским колледжем Лондона компанией Hamamatsu Photonics (Япония) была создана первая коммерческая система для обнаружения зон локальной активации коры головного мозга в реальном времени — NIRO-1000, а к 1995 г. уже 9 компаний в США, Европе и Японии участвовали в разработке приборов для

**Рисунок.** Мальчик, возраст 12 лет. Кортиковая активация (гемодинамический ответ коры по оксигемоглобину) в конце 15-секундного задания на неречевой слуховой гнозис (способность к распознаванию неречевых звуковых образов)  
**Figure.** Boy, 12 years old. Cortical arousal (hemodynamic cortical response to oxyhemoglobin) at the end of 15-second task for nonverbal acoustic gnosis (ability to recognize nonverbal sound patterns)



*Примечание.* Была проведена оценка корковой активности у ребенка, последовательно прослушивающего 15-секундные аудиозаписи: крики болельщиков на стадионе во время игры, звук скрипящих на ветру деревьев и звук включающейся воздушной турбины. На горизонтальной шкале отмечено изменение логарифмированной концентрации оксигемоглобина (ммоль/л) во времени: чем ближе значение к красной части цветового спектра, тем быстрее увеличивается концентрация оксигемоглобина, чем ближе к синей его части, тем быстрее концентрация оксигемоглобина уменьшается. Таким образом, зона, окрашенная оранжевым цветом, выявляет область коры с наибольшей функциональной активностью в данный момент времени.  
Источник: Яцык Л.М. и соавт., 2022.

*Note.* Cortical activity was evaluated in a child who consequently listened to 15-second audio recordings: fans cries on the stadium during the match, sound of trees crunching in the wind, and the sound of turning on air turbine. Horizontal scale shows changes of oxyhemoglobin (mmol/L) over time in logarithmic form: the closer the value to the red part of the color spectrum, the faster oxyhemoglobin concentration increases; the closer it to the blue part, the faster oxyhemoglobin concentration decreases. Thus, the orange area represents the cortex area with the most functional activity during the given time.  
Source: Yatsyk L.M. et al., 2022.

БИКС [23]. В настоящее время более десятка иностранных компаний производят аппаратуру для научных исследований с технологией БИКС.

Главной особенностью тканей человека и животных, обуславливающей возможность применения технологии БИКС в биологии и медицине, является их относительная прозрачность для БИК-диапазона света (спектр 650–1000 нм). Благодаря этому, а также тому, что рассеяние БИК-света примерно 100 раз более вероятно, чем его поглощение тканями, он способен проникать в них на достаточную глубину [33]. При этом БИК-свет, если не рассеивается в тканях, то поглощается пигментированными соединениями (хромофорами), и в частности основным хромофорным белком — гемоглобином [23]. При этом наибольшая чувствительность к гемодинамическим колебаниям проявляется именно в сосудах микроциркуляторной сети с диаметром < 1 мм. Именно в таких сосудах доминирует отражение БИК-света над его поглощением [23]. В более крупных сосудах БИК-свет практически полностью поглощается [23]. Объемная доля артериальной крови в головном мозге человека составляет примерно 30% [34]. В связи с этим БИКС дает возможность получать информацию в основном об изменениях оксигенации в венозном секторе кровотока [23]. Таким образом, БИКС позволяет проводить количественный (абсолютный) и полуколичественный (относительный) анализ уровня таких важных физиологических параметров, как оксигемоглобин ( $O_2Hb$ ), дезоксигемоглобин ( $HHb$ ), общий гемоглобин ( $Hb$ ) и сатурация [23]. Эти параметры меняются вместе с изменением активности головного мозга, а значит, их измерение позволяет составить карту активации мозга. В конце 1990-х – начале 2000-х гг. результаты серии исследований по моделированию миграции фотонов дали возможность определить теоретическую основу того, как фБИКС измеряет активацию коры головного мозга [35–37]. Открытым остается вопрос, насколько пространственное распределение БИК-света позволяет точно картировать активацию коры головного мозга.

Обсуждая практические аспекты применения БИКС, следует прежде всего отметить, что это неинвазивный и безопасный метод. В приборном комплексе NIRS используются диодные лазерные и/или светоотражающие источники БИК-света на основе гибких оптоволоконных кабелей. Последние обеспечивают удобство измерений, позволяя пациенту в процессе исследования изменять положение тела и головы. В результате обследование с помощью БИКС может быть выполнено в естественной среде, при этом не требуются специальная подготовка и ограничения испытуемого, а также применение седативных средств.

По сравнению с другими методами функциональной нейровизуализации фБИКС обладает следующими преимуществами: компактность, портативность и мобильность; совместимость с большинством лечебных и диагностических аппаратных средств; высокая скорость исследования. Все эти преимущества в совокупности позволяют значительно увеличить охват участников исследований, особенно младшего детского возраста, поэтому в некоторых случаях (при исследовании младенцев и детей младшего возраста, а также при исследовании пациентов, страдающих избыточным весом, и лежачих больных, подключенных к системе жизнеобеспечения) фБИКС может быть методом первого выбора. К недостаткам фБИКС относят временное запаздывание гемодинамического ответа (в сравнении с ЭЭГ и МЭГ), невозможность прямой нейровизуализации (в сравнении с ПЭТ и фМРТ, что, однако, возможно компенсировать синхронизацией с МРТ-данными), ограничения пространственного охва-

та исследуемых областей (в отличие от фМРТ или ПЭТ). Кроме того, фБИКС доступна для визуализации только коры головного мозга, при этом лучше визуализируются участки, расположенные ближе к своду черепа, но практически недоступны для исследования вся островковая доля коры и ее медиобазальные отделы, а также области коры, расположенные глубоко в бороздах. Отмечена и зависимость от некоторых индивидуальных факторов, которые могут влиять на результат (цвет волос, толщина мягких тканей головы и костей свода черепа).

Практическое применение фБИКС ограничено некоторыми техническими особенностями метода, и в частности недостаточной широтой пространственного охвата исследуемых областей и отсутствием общепринятых стандартов и протоколов в выборе параметров исследования и интерпретации данных. Вместе с тем фБИКС обладает рядом преимуществ перед фМРТ, определяющих перспективы его применения в педиатрической практике. В частности, отсутствует необходимость сохранять неподвижность во время исследования, отсутствует шум, связанный с работой прибора, фБИКС может быть использована одновременно с другими методами нейровизуализации, а также у носителей кохлеарных имплантов, магнитные и электронные компоненты которых не влияют на ее результаты.

### **ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ**

Отдельно следует остановиться на снижающих объективизацию результатов исследований всеми методами функциональной нейровизуализации факторах, связанных с детским возрастом. Во-первых, от детей сложно требовать ровного и спокойного эмоционального фона. Во-вторых, у детей снижена способность своевременно и устойчиво концентрироваться на предъявляемом задании. Способность к концентрации внимания является главным лимитирующим фактором, определяющим, с одной стороны, саму возможность проведения исследования, а с другой — пределы вариации дизайна эксперимента общей его длительности, а также количества и типа предъявляемых стимулов/заданий в условиях переключения между ними в ходе непрерывной записи. Неспособность достичь нужной концентрации внимания, эмоциональная незрелость и недостаточное понимание инструкций делают практически невозможной объективную функциональную нейровизуализацию ответа на предъявляемые задания у здоровых детей в возрасте до 3–5 лет, а также у детей с некоторыми когнитивными и психическими нарушениями.

### **ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В НЕЙРОНАУКАХ**

Когнитивное развитие ребенка — это сложный и многоэтапный процесс, в ходе которого все зоны, составляющие кору головного мозга, проходят функциональную специализацию, находясь друг с другом в теснейших взаимоотношениях. Начинается этот процесс с самого рождения и продолжается в течение всего периода детства. В связи с этим как для фундаментального научного исследования указанного процесса, так и для своевременной (в том числе доклинической) диагностики его нарушений принципиальное значение имеет поиск таких средств, которые дают возможность исследовать процесс когнитивного развития в целом — в его пространственном (весь головной мозг) и времен-

ном аспекте (весь период детства, начиная с периода новорожденности).

Выше уже было отмечено, что основным инструментом когнитивной нейробиологии является фМРТ [22], что обусловлено рядом преимуществ этого метода, среди которых возможность с приемлемой точностью и достоверностью измерять функциональную активность всего головного мозга сразу. Однако у него есть и ряд недостатков и ограничений, которые оказываются наиболее существенными для исследований в период новорожденности, младенчества и раннего детства: нахождение ребенка в процессе исследования в замкнутом пространстве, необходимость сохранять неподвижность, что зачастую вынуждает использовать седативные препараты. Кроме того, фМРТ обычно не применяется для изучения языковых функций развивающегося мозга из-за шумной среды сканера МРТ.

Для фБИКС характерны определенные ограничения пространственного охвата исследуемых областей головного мозга. Тем не менее, с этой методикой для исследования доступна большая часть тех областей коры головного мозга, которые относятся к так называемым ассоциативным полям. Это те области коры, в которых происходит совместная обработка сенсорных стимулов основных модальностей (слух, зрение, а также поверхностная и глубокая чувствительность) в сочетании с нейронным обеспечением двигательных актов, что является физиологической основой таких важнейших когнитивных функций, как устная и письменная речь, чтение, письмо, счетно-вычислительные операции, пространственное мышление. Кроме того, для фБИКС характерны ряд существенных преимуществ, облегчающих ее применение (прежде всего у детей) и таким образом существенно расширяющих исследовательские возможности метода при необходимости функциональной нейровизуализации. В их числе отсутствие обязательности сохранения неподвижности (благодаря гибким оптическим волокнам), практически полное отсутствие звука во время работы прибора, а также совместимость фБИКС с другими методами нейровизуализации (ЭЭГ, МЭГ и фМРТ) и возможность использования у носителей кохлеарных имплантов, так как на данные, собранные с помощью фБИКС, никакие магнитные и электронные компоненты этих устройств не влияют. Также преимуществом фБИКС является ее более широкая применимость в корковых когнитивных исследованиях у младенцев (если сравнивать с фМРТ, связанной с когнитивными стимулами, но не с фМРТ покоя).

С учетом недостатков, ограничений и преимуществ технологии фБИКС ее применение представляется перспективным при изучении фундаментальных аспектов формирования речи и других когнитивных функций у детей младших возрастных групп — как здоровых, так и детей с неглубокими когнитивно-поведенческими нарушениями; а также при разработке ранних диагностических и прогностических маркеров речевых и других когнитивных нарушений. Так, еще в 1998 г. с помощью фБИКС впервые была продемонстрирована активация области Брока (моторный корковый центр речи) испытуемых во время выполнения ими задания по подбору случайных слов, начинающихся на заданную букву [38]. В последующих многочисленных экспериментах с речевыми стимулами, включающими аудиальные, аудиовизуальные и визуальные стимулы, наблюдалась отчетливая активация коры головного мозга в отвечающих за языковые функции областях мозговой коры у взрослых, детей, а также новорожденных и младенцев, что свидетельствует о начале корковой функциональной специализации речи уже с младенческого возраста [39]. Вместе с тем у новорожденных

была показана более высокая активация в левой (по отношению к правой) височной области во время восприятия ими прямой речи по сравнению речью, реверсированной во времени (проигрывание аудиозаписи в обратном направлении), или тишиной [40]. Также было установлено, что слушание эмоциональной просодии (интонации) приводит к усилению у младенцев активации верхней височной коры правого полушария — области, связанной с анализом голосовых тональностей [40]. Более того, в этом исследовании было отмечено, что область правой нижней лобной коры, выполняющей у взрослых функцию эмоциональной оценки интонации, проявляла у испытуемых младенцев особую чувствительность при слушании радостной интонации. В целом результаты приведенных исследований свидетельствуют о начале процесса функциональной специализации коры головного мозга, и в частности обработки голосовых звуков, уже в младенческом возрасте. Вместе с этим с помощью фБИКС было обнаружено, что активация слуховой коры в ответ на звуковые стимулы у здоровых младенцев (оценивали по повышению оксигемоглобина) значительно отличалась от таковой у младенцев, перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга с развитием перинатальной энцефалопатии. В ответ на звуковую стимуляцию у 19 из 20 здоровых новорожденных наблюдалось повышение оксигемоглобина и общего гемоглобина в лобной коре, тогда как у 14 из 22 новорожденных, перенесших гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы различной степени тяжести, наблюдалось снижение оксигемоглобина и общего гемоглобина в лобной коре [41].

Целью множества исследований взрослых с применением фБИКС было изучить нейрофизиологические механизмы вокализации и семантического анализа, категориального восприятия фонем, распознавания речи. Другие эксперименты были сосредоточены на определении функциональной специфичности доминантного полушария в обработке языковой информации в качестве альтернативы инвазивному тесту Вады (Wada test — процедура временной инактивации одного из полушарий головного мозга путем введения анестезирующего амиала натрия в правую или левую сонную артерию с целью определения латерализации некоторых когнитивных функций). Третьи исследования были нацелены на выяснение локализации в коре головного мозга некоторых специфических языковых и общекогнитивных механизмов, лежащих в основе двуязычной речи. В частности, двуязычные испытуемые в двуязычном режиме показали большую интенсивность сигнала фБИКС в задних височных областях (область Вернике), чем в одноязычном режиме [42]. Еще в одном исследовании сопоставлялись реакции на звучащие фонемы японского языка двух групп испытуемых, для одних японский язык являлся родным, для других — вторым. При предъявлении стимулов в виде фонетических компонент японского языка активация преимущественно слуховой коры левого полушария наблюдалась только у тех испытуемых, для которых японский язык был родным [43]. Результаты этого исследования тем более примечательны, что родным языком для второй группы испытуемых был корейский, имеющий в целом более близкую фонетическую структуру с японским по сравнению с европейскими языками.

Способность к слуховому аудированию (пониманию речи) с использованием модели Раша может быть изучена с помощью тестов WLP (while-listening performance, «тест во время прослушивания» — это формат исследования, при котором чтение задания происходит параллельно прослушиванию текста) и PLP (post-listening

performance, «тест после прослушивания» — это формат исследования, при котором чтение задания происходит после прослушивания текста), имеющих сопоставимые психометрические характеристики [44]. Посредством этих тестов было показано, что во время выполнения теста WLP (прослушивание и обработка новой информации, чтение и обработка вопроса и ответ) активность головного мозга была выше по сравнению со второй фазой PLP-теста (ответ на вопросы) и ниже — по сравнению с первой фазой этого теста (прослушиванием текста). Многозадачный характер WLP в целом требовал больших когнитивных усилий. Обнаружено также, что у женщин по сравнению с мужчинами была более низкая корковая активность в дорсомедиальной префронтальной коре и задней средней височной извилине во время выполнения первой фазы PLP-теста. Тестируемые с более высокой способностью к аудированию могли воспринимать задания (ответы на вопросы) более простыми, чем испытуемые с меньшими способностями к аудированию, что может объяснить снижение активности дорсомедиальной префронтальной коры левого полушария, а также нижней лобной извилины (в частности, области Брока) и задней средней височной извилины левого полушария. К схожему выводу пришли и американские исследователи, которые с помощью фБИКС показали, что более легко воспринимаемая (и, соответственно, обрабатываемая) речь связана с более низкой активацией коры головного мозга [45]. Другие исследования продемонстрировали, что менее опытным слушателям требуется более обширная активация мозга, когда они слушают информацию на своем втором языке [46–48].

Как видно из результатов исследований, представленных выше, фБИКС позволяет проводить эксперименты с весьма сложным дизайном, делая возможной проверку (в рамках одного исследования) целого комплекса взаимосвязанных исследовательских гипотез, что имеет особое значение в когнитивных науках.

#### **ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ**

Особые перспективы ученые связывают с применением фБИКС в нейрореабилитации — восстановлении утраченных вследствие неврологического заболевания или травмы неврологических и психических функций при участии команды специалистов — невролога, реабилитолога, врача ЛФК, логопеда, нейропсихолога, клинического психолога. Учитывая, что эти функции — как высшие, так и низшие — замкнуты на двигательном акте, любое направление нейрореабилитации включает в себя вмешательства по развитию двигательной активности разной сложности. Нарушения относительно простых когнитивных функций, как правило, приводят к утрате способности (частичной или полной) целенаправленного движения какой-либо части тела (как при травме, инсульте или перенесенной нейроинфекции). Нарушения когнитивных функций более высокого порядка (например, понимание речи, осмысленная формулировка высказываний, способность к счету в уме, умственная оценка пространственных взаимоотношений) также проявляются через невозможность выполнения тех или иных двигательных актов или их последовательности (таких как движения артикуляционного аппарата при устной речи, разнообразные движения руки при письме и выполнении различных заданий и др.) — несмотря на то, что у пациентов при этом может сохраняться способность выполнения всех отдельных эле-

ментарных двигательных актов, в комплексе составляющих двигательное обеспечение нарушенной когнитивной функции. В связи с этим возможность выполнять целенаправленные движения различной амплитуды и сложности непосредственно в процессе функциональной нейровизуализации, используемой с диагностической целью в процессе нейрореабилитации, с очевидностью должна повысить ее эффективность. А соответственно, и методы, позволяющие проводить функциональную нейровизуализацию с минимальным ограничением активных движений пациента (то есть дающие возможность выполнять целенаправленные движения различной амплитуды и сложности непосредственно в процессе диагностики), оказываются наиболее перспективными в диагностическом обеспечении нейрореабилитации. Отсутствие необходимости в существенном ограничении подвижности во время проведения исследования — ключевая особенность фБИКС. Это дает основание видеть многообещающие перспективы в использовании фБИКС в процессе нейрореабилитации в качестве метода, способного помочь оценить корреляцию между восстановлением функции и изменением гемодинамических паттернов интересующих областей коры головного мозга в процессе реабилитации на всех ее этапах [49].

При прямом сравнении паттернов активации областей коры головного мозга, ответственных за реализацию двигательных функций, показана согласованность результатов фБИКС и фМРТ, а именно очень похожая активация коры головного мозга, хотя фБИКС обнаружила только поверхностную активацию [50, 51]. Вместе с тем пространственное разрешение фБИКС ниже, чем у фМРТ, притом что фБИКС позволяет отслеживать динамику активации зон коры в реальном времени. В связи с этим исследователями было высказано предположение о целесообразности сравнения базовых компонентов психических функций, представленных преимущественно первичными и вторичными полями сенсорной и моторной коры головного мозга, с использованием фМРТ и фБИКС. После этого уже с помощью фБИКС можно будет провести расширенное изучение сложного двигательного акта в дополнение к основной информации, полученной с помощью обоих методов визуализации [52]. В данном контексте показательно исследование японских ученых, в котором испытуемые выполняли различные движения (активная ходьба, изолированные движения ног, соответствующие ходьбе, изолированные взмахи руками) или воображали движение (ходьбу) [49]. У испытуемых во время ходьбы было выявлено двустороннее повышение концентрации оксигемоглобина и общего гемоглобина в медиальной первичной сенсомоторной коре и дополнительных моторных областях. Когда испытуемые производили изолированные попеременные движения стопами (без реальной ходьбы), наблюдался в целом аналогичный реальной ходьбе паттерн корковой активации, но меньшей интенсивности. Когда испытуемые производили попеременные взмахи руками (аналогичные тем, что присутствуют при ходьбе), повышение оксигемоглобина наблюдалось только в латеральной части первичных сенсомоторных областей. Когда же испытуемых, находящихся в покое, просили представить себе, что они ходят, активация отмечалась каудально в дополнительных моторных зонах с двух сторон. Затем двое из восьми испытуемых повторили воображаемую ходьбу в покое, а также выполнили изолированные попеременные движения стопами во время фМРТ. Было обнаружено, что паттерны корковой активации фБИКС и фМРТ соответствуют друг другу (практически совпадают) в каждой из двух этих задач. Таким образом, при выполнении

отдельных этапов сложного двигательного акта паттерны корковой активации фБИКС и фМРТ согласуются между собой, однако с помощью фБИКС было получено более подробное описание двигательного акта. Это указывает на более высокую диагностическую ценность фБИКС, что необходимо учитывать при разработке или совершенствовании методов реабилитации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У фБИКС есть ряд ограничений, существенно затрудняющих использование метода в качестве самостоятельного инструмента в научных и клинических исследованиях. Однако эти ограничения (прежде всего ограниченный пространственный охват исследуемых областей мозга и большое количество сложно учитываемых физиологических факторов, способных влиять на гемодинамические характеристики испытуемого) в значительной степени нивелируются возможностью использования фБИКС совместно с другими инструментальными исследованиями в рамках единых исследовательских парадигм и клинко-диагностических комплексов. Другим, не менее значимым, преимуществом данной технологии является портативность и принципиальная возможность свести к минимуму ограничения свободы движений и позы испытуемого в момент проведения исследования. Это позволяет выполнять функциональную нейровизуализацию с задействованием практически полного когнитивного и физического функционала человека и, что особенно важно, проводить исследования с участием детей. Все перечисленное дает основания относить технологию фБИКС к числу наиболее перспективных развивающихся инструментов исследования когнитивных функций.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Г.А. Каркашадзе** — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

**George A. Karkashadze** — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Л.М. Яцык**

<https://orcid.org/0000-0003-0892-3726>

**Г.А. Каркашадзе**

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

**В.В. Алтуни**

<https://orcid.org/0000-0001-6492-2539>

**И.А. Поваляева**

<https://orcid.org/0000-0002-1825-5963>

**П.А. Прудников**

<https://orcid.org/0000-0003-0663-6045>

**Е.А. Вишнева**

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Е.В. Кайтукова**

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

**К.Е. Эфендиева**

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thompson PM, Stein JL, Medland SE, et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(2):153–182. doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9269-5>
2. Nelson CA 3rd, McCleery JP. Use of event-related potentials in the study of typical and atypical development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(11):1252–1261. doi: <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185a6d8>
3. Nunez PL. *Electric fields of the brain.* New York: Oxford University Press; 1981.
4. Cuffin BN, Cohen D. Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979;47(2):132–146. doi: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(79\)90215-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90215-3)
5. Chugani HT, Phelps ME. Imaging human brain development with positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1991;32(1):23–26.
6. Suhonen-Polvi H, Ruotsalainen U, Ahonen A, et al. Positron emission tomography in asphyxiated infants. Preliminary studies of regional cerebral glucose metabolism using 18F-FDG. *Acta Radiol Suppl.* 1991;376:173.
7. Shan ZY, Leiker AJ, Onar-Thomas A, et al. Cerebral glucose metabolism on positron emission tomography of children. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2297–2309. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.22328>

8. Chugani HT. Positron Emission Tomography in Pediatric Neurodegenerative Disorders. *Pediatr Neurol.* 2019;100:12–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.003>
9. Chin WC, Liu FY, Huang YS, et al. Different positron emission tomography findings in schizophrenia and narcolepsy type 1 in adolescents and young adults: a preliminary study. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(4):739–748. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9032>
10. Turpin S, Martineau P, Levasseur MA, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (FDG PET/CT) findings in children with encephalitis and comparison to conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(6):1309–1324. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04302-x>
11. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):133–139, vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
12. Enge A, Friederici AD, Skeide MA. A meta-analysis of fMRI studies of language comprehension in children. *Neuroimage.* 2020;215:116858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116858>
13. Yaple Z, Arsalidou M. N-back Working Memory Task: Meta-analysis of Normative fMRI Studies With Children. *Child Dev.* 2018;89(6):2010–2022. doi: <https://doi.org/10.1111/cdev.13080>
14. Benischek A, Long X, Rohr CS, et al. Pre-reading language abilities and the brain's functional reading network in young children. *Neuroimage.* 2020;217:116903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116903>

15. Cohen D, Cuffin BN. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;56(1):38–51. doi: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90005-6)
16. Hämäläinen MS, Hari R, Ilmoniemi RJ, et al. Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*. 1993;65(2):413–497. doi: <https://doi.org/10.1103/REVMODPHYS.65.413>
17. Cohen D, Cuffin BN. EEG versus MEG localization accuracy: theory and experiment. *Brain Topogr*. 1991;4(2):95–103. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01132766>
18. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*. 1968;161(3843):784–786. doi: <https://doi.org/10.1126/science.161.3843.784>
19. Ressel V, Wilke M, Lidzba K, et al. Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography. *Brain Lang*. 2008;106(3):167–176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.01.004>
20. Foley E, Cross JH, Thai NJ, et al. MEG Assessment of Expressive Language in Children Evaluated for Epilepsy Surgery. *Brain Topogr*. 2019;32(3):492–503. doi: <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00703-1>
21. Kostas D, Pang EW, Rudzicz F. Machine learning for MEG during speech tasks. *Sci Rep*. 2019;9(1):1609. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38612-9>
22. Quaresima V, Bisconti S, Ferrari M. A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain Lang*. 2012;121(2):79–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.03.009>
23. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*. 2012;63(2):921–935. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.049>
24. Millikan GA. Muscle hemoglobin. *Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 1936;120(818):366–388.
25. Chance B. Optical Method. *Ann Rev Biophys Biophys Chem*. 1991;20:1–30. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.20.060191.000245>
26. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264–1267. doi: <https://doi.org/10.1126/science.929199>
27. Jo Bsis-Vandervliet FF. Discovery of the near-infrared window into the body and the early development of near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 1999;4(4):392–396. doi: <https://doi.org/10.1117/1.429952>
28. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jöbsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics*. 1985;75(2):217–225.
29. Ferrari M, Giannini I, Carpi A, Fasella P. Near I.R. spectroscopy in non invasive monitoring of cerebral function. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Hamburg, 1982, September 5–11. Bleifeld W, Harder D, Leetz HK, Schaldach M., eds. Hamburg; 1982.
30. Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E. Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*. 1985;191: 873–882. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3291-6\\_88](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3291-6_88)
31. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, et al. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet*. 1986;2(8515):1063–1066. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90467-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90467-8)
32. Reynolds EO, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. New non-invasive methods for assessing brain oxygenation and haemodynamics. *Br Med Bull*. 1988;44(4):1052–1075. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072289>
33. Delpy DT, Cope M. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philos Trans R Soc. Lond B Biol Sci*. 1997;352(1354):649–659. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0046>
34. Ito H, Kanno I, Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Ann Nucl Med*. 2005;19(2):65–74. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03027383>
35. Custo A, Wells WM 3rd, Barnett AH, et I. Effective scattering coefficient of the cerebral spinal fluid in adult head models for diffuse optical imaging. *Appl Opt*. 2006;45(19):4747–4755. doi: <https://doi.org/10.1364/ao.45.004747>
36. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Appl Opt*. 2003;42(16):2906–2914. doi: <https://doi.org/10.1364/ao.42.002906>
37. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt*. 2003;42(16):2915–2922. doi: <https://doi.org/10.1364/ao.42.002915>
38. Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, et al. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett*. 1998;256(1):49–52. doi: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00754-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00754-x)
39. Peña M, Maki A, Kovacic D, et al. Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11702–11705. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1934290100>
40. Grossmann T, Oberecker R, Koch SP, Friederici AD. The developmental origins of voice processing in the human brain. *Neuron*. 2010;65(6):852–858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.001>
41. Chen S, Sakatani K, Lichty W, et al. Auditory-evoked cerebral oxygenation changes in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn infants monitored by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev*. 2002;67(1-2):113–121. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(02\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(02)00004-x)
42. Kovelman I, Shalinsky MH, White KS, et al. Dual language use in sign-speech bimodal bilinguals: fNIRS brain-imaging evidence. *Brain Lang*. 2009;109(2-3):112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.09.008>
43. Minagawa-Kawai Y, Mori K, Sato Y. Different brain strategies underlie the categorical perception of foreign and native phonemes. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(9):1376–1385. doi: <https://doi.org/10.1162/0898929054985482>
44. Aryadoust V, Ng LY, Foo S, Esposito G. A neurocognitive investigation of test methods and gender effects in listening assessment. *Comput Assist Lang Lear*. 2022;35(4):743–763. doi: <https://doi.org/10.1080/09588221.2020.1744667>
45. Cannizzaro MS, Stephens SR, Breidenstein M, Crovo C. Prefrontal Cortical Activity During Discourse Processing: An Observational fNIRS Study. *Topics in Language Disorders*. 2016;36(1):65–79. doi: <https://doi.org/10.1097/TLD.0000000000000082>
46. Lei M, Miyoshi T, Niwa Y, et al. Comprehension-Dependent Cortical Activation During Speech Comprehension Tasks with Multiple Languages: Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Japanese Psychological Research*. 2018;60(4):300–310. doi: <https://doi.org/10.1111/JPR.12218>
47. Hasegawa M, Carpenter PA, Just MA. An fMRI study of bilingual sentence comprehension and workload. *Neuroimage*. 2002;15(3):647–660. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1001>
48. Nakai T, Matsuo K, Kato C, et al. A functional magnetic resonance imaging study of listening comprehension of languages in human at 3 tesla-comprehension level and activation of the language areas. *Neurosci Lett*. 1999;263(1):33–36. doi: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00103-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00103-2)
49. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*. 2001;14(5):1186–1192. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0905>
50. Murata Y, Sakatani K, Katayama Y, Fukaya C. Increase in focal concentration of deoxyhaemoglobin during neuronal activity in cerebral ischaemic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):182–184. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.2.182>
51. Kato H, Izumiyama M, Koizumi H, et al. Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI. *Stroke*. 2002;33(8):2032–2036. doi: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000021903.52901.97>
52. Arenth PM, Ricker JH, Schultheis MT. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to Neurorehabilitation of cognitive disabilities. *Clin Neuropsychol*. 2007;21(1):38–57. doi: <https://doi.org/10.1080/13854040600878785>