

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Кафедра фізіології людини і тварин

Зав. каф. проф. Макарчук М.Ю.

Протокол № _____ засідання кафедри

від “ _____ ” _____ 2023 р.

**МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ COVID-19 НА ЦНС ЛЮДИНИ,
НЕЙРОДИНАМІКА ЕЕГ ПІД ЧАС ЗАХВОРЮВАННЯ**

Випускна кваліфікаційна робота
магістра денної форми навчання
за спеціальністю 091 «Біологія»
Доманської Олени Вікторівни

Науковий керівник від кафедри
д.б.н., доц. Зима І.Г.

Робота виконана на базі відділу фізіології людини і тварин ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Тараса Шевченка під керівництвом с.н.с., д.б.н., доц. Зими Ігоря Григоровича

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЦНС	–	Центральна нервова система
ПНС	–	Периферична нервова система
ЕЕГ	–	Електроенцефалограма
КЕЕГ	–	Кількісна електроенцефалограма
ГЕБ	–	Гематоенцефалічний бар'єр
АCoV	–	AlphaCoV
BCoV	–	BetaCoV
COVID-19	–	Коронавірусна інфекція 2019 року
DCoV	–	DeltaCoV
GCoV	–	GammaCoV
MERS-CoV	–	Східний респіраторний синдром
SARS-CoV	–	Важкий гострий респіраторний синдром
SII	–	Системний індекс імунного запалення

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1	9
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1. Сучасне уявлення про COVID-19	9
1.2. Молекулярні аспекти інфікування	9
1.2.1. Нейроінвазія, нейрозапалення та активація мікроглії	9
1.2.2. Вірусна інфекція та нейрозапалення – тригери нейродегенеративних захворювань	11
1.2.3. Особливості респіраторних вірусів при інфікуванні нервової системи	12
1.3. Фізіологічні прояви у пацієнтів із COVID-19	13
1.3.1. Нюховий епітелій та нюхова дисфункція у пацієнтів з COVID- 19	14
1.3.2. Неврологічні прояви інфекції SARS-CoV-2	15
1.3.3. Нейропатології і наслідки пов'язані з інфекцією SARS-CoV-2	16
1.3.4. Розсіяний склероз та COVID-19	17
1.4. Пост-COVID-19 синдром	18
1.4.1. Загальна характеристика пост-COVID-19 синдрому та супутніх симптомів	18
1.4.2. Психіатричні розлади під час пандемії COVID-1	19
1.4.3. Вплив ізоляції, карантину, локдауну на психічне здоров'я	20
1.4.4. Психопатології та фактори, що їх модулюють	21
1.4.5. Взаємозв'язок дисфункції нюху на когнітивних функцій	22
РОЗДІЛ 2	24
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	24
2.1. Загальний опис методу ЕЕГ і різновиду КЕЕГ	24
2.1.1. Опис методу ЕЕГ	24
2.1.2. Кількісна електроенцефалографія	26

2.2. Опис методу картування когерентності ЕЕГ	27
2.3. Чому для аналізу були обрані значення когерентності 0,7-1	28
2.4. Опис дослідження	29
2.4.1. Опис запахів, які були використані у дослідженні	30
РОЗДІЛ 3	33
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ	33
3.1. Аналіз записів вихідного фону	33
3.1.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів вихідного фону	33
3.1.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності вихідного фону	35
3.2. Аналіз параметрів ЕЕГ при сприйнятті «запаху» дистильованої води.....	37
3.2.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при сприйманні «запаху» дистильованої води	37
3.2.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при сприйнятті «запаху» дистильованої води	39
3.3. Аналіз параметрів ЕЕГ сигналу при сприйманні «запаху» ізоамілацетату	40
3.3.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при сприйманні «запаху» ізоамілацетату	40
3.3.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при сприйнятті ізоамілацетату	43
3.4. Аналіз параметрів ЕЕГ при сприйнятті «запаху» дистильованої води.....	44
3.4.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при подразненні аміаком	44
3.4.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при подразненні аміаком	47
3.5 Аналіз параметрів ЕЕГ при сприйнятті «запаху» дистильованої води.....	49

3.5.1 Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при сприйманні «запаху» ефірної олії сосни	49
3.5.2 Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при сприйнятті «запаху» ефірної олії сосни	52
3.6 Заключення	54
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60

ВСТУП

Криза, викликана коронавірусною хворобою COVID-19, має сильний вплив на життя людей у всьому світі. Невизначеність і карантин вплинули на психічне здоров'я людей, оцінки проблем психічного здоров'я необхідні для покращення планування та управління цими проблемами на глобальному рівні.

Масштаби пандемії COVID-19 були приголомшливими, зареєстровано понад 80 мільйонів людей, інфікованих коронавірусом, з яких близько 2 мільйонів загинули через гострий респіраторний синдром SARS-CoV-2.

Пацієнти, що були госпіталізовані із COVID-19 часто мають такі когнітивні розлади як депресія, тривога, що зберігаються тривалий час вже після виписки з лікарні. Дані симптоми найчастіше спостерігаються у хворих, що деякий час знаходилися на інтенсивній терапії через важкий перебіг хвороби [1].

Тим не менш, наслідки цієї інфекції на психічне здоров'я є глобальними. Депресія є однією з найголовніших причин інвалідності по всьому світу, відповідно, депресивні симптоми і клінічні прояви при пост-COVID-19-синдромі можуть мати серйозні наслідки для життя. Припускається, що рівень самогубств корелює із рівнем захворюваності.

Пандемія може негативно вплинути і на інші фактори, що провокують самогубства, наприклад, під час ізоляції може бути ріст домашнього насилля та вживання алкоголю, виникнення алкогольної залежності. На початку пандемії увага вчених була прикута до гострої захворюваності та смертності, проте через декілька місяців почали з'являтися повідомлення про значні нервово-психічні наслідки інфікування вірусом SARS-CoV-2. Проте не лише важко хворі із відділення інтенсивної терапії мали нейропсихічні симптоми, а і ті, хто мав майже безсимптомний перебіг хвороби показували ознаки когнітивних порушень із переважанням марення, розвитком надмірної тривожності та депресій [2]. Також є

інформація, що хронічні захворювання по типу деменції є пов'язаними із підвищеним рівнем госпіталізації хворих на COVID-19.

Варто відмітити, що базуючись на деяких даних про нейропатологічний вплив інфекції коронавірусу, існують випадки реєстрації гіпоксичних змін мозку та демієлінізуючих уражень[3]. Також розтин головного мозку пацієнтів із розсіяним склерозом показав, що у них наявні антитіла до коронавірусу [4]. Наявність дослідження показують наявність антигену та РНК SARS-CoV-2 у демієлінізуючих бляшках може свідчити про імовірну задіяність коронавірусу у розвитку розсіяного склерозу [5]. Є висока імовірність розвитку імуноопосередкованої демієлінізації нейронів через опосередковане гліальними клітинами запалення, індуковане інфекцією COVID-19.

Існує певний спектр питань та проблем, що стосуються безпосередньо неврологічних ускладнень у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. ЕЕГ є найбільш ефективним та безпечним інструментом для оцінки функціонування мозку, проте не все проблеми неврологічного характеру пов'язані із первинним пошкодженням мозку: сплутаність та порушення свідомості, що можуть перейти в кому [1].

Актуальність роботи полягає в тому, що на сьогоднішній день немає досліджень, у яких розглядається вплив COVID-19 на пам'ять та когнітивні навички, шляхом дослідження через ЕЕГ людини під час впливу ароматичних подразників різних видів. Також необхідно з'ясувати чи може нюхова дисфункція може бути пов'язаною із розвитком нейрогенеративних захворювань у майбутньому.

Метою роботи було дослідити відмінності нейродинаміки процесів локальної та дистантної синхронізації електричної активності головного мозку у осіб на різних фазах захворювання на COVID-19 під час тестування нюхової системи. Для вирішення поставленої мети були поставлені такі завдання: провести аналіз спектральної потужності та когерентних зв'язків ЕЕГ людей за умов нюхової активації; провести аналіз відмінностей в

активності головного мозку здорових осіб під час нюхового сприйняття; у гострій фазі захворювання (в клініці); у пост-ковідний період; провести порівняльний аналіз реагування різних груп обстежуваних на різні етапах нюхової активації; дослідити особливості ЕЕГ реагування обстежуваних на нюхові, тригемінальні та змішані ароматичні чинники.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасне уявлення про COVID-19

Респіраторні віруси – це умовно патогенні мікроорганізми, які вражають верхні дихальні шляхи людини та викликають важкі захворювання, особливо у вразливих груп населення [2]. Деякі віруси мають нейроінвазивні властивості і активують імунну відповідь у головному мозку, такі відповіді можуть бути нейропротекторними та викликати довгострокове пошкодження. Новий «коронавірус важкого респіраторного синдрому 2», SARS-CoV-2, є одним із таких респіраторних вірусів, що викликають надгостру, іноді летальну, пневмонію. Клінічні дослідження описують аносмію чи часткову втрату нюху як найбільш поширений симптом у пацієнтів із COVID-19, припускається, що така дисфункція і початкові ультрашвидкі відповіді можуть бути прогностичним фактором [3].

Оскільки сучасне розуміння COVID-19 продовжує свій розвиток, певне узагальнення літературних даних про неврологічний вплив цього вірусу може допомогти у прогнозуванні та виокремити важливі напрямлення досліджень. Крім того, розуміння потенційних механізмів неврологічних пошкоджень може допомогти краще виявляти та пом'якшувати майбутні ускладнення.

1.2. Молекулярні аспекти інфікування

1.2.1. Нейроінвазія, нейрозапалення та активація мікроглії

Центральна нервова система є високозахищеним органом, що завдяки зовнішнім багатошаровим бар'єрам, гематоенцефалічному бар'єру та ефективній імунній відповіді, захищає організм, і зокрема ЦНС, від вірусних інфекцій.

Проте деякі віруси все ж можуть проходити в ЦНС гематогенним чи ретроградним шляхом через нейрони, що призводить до патологій, хоча вторгнення в нервову систему не має селективних переваг для хазяїна чи патогена [5]. Вірус може інфікувати ПНС чи ЦНС або шляхом прямого інфікування нервових закінчень у тканинах, шляхом використання механізмів аксонального транспорту для отримання доступу до ЦНС, або шляхом зараження клітин крові, які згодом переносять інфекцію крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) у ЦНС.

За гематогенного шляху деякі віруси інфікують ендотеліальні клітини, таким чином проходячи у нейронну тканину, порушуючи бар'єр: кров – цереброспинальна рідина або використовують лейкоцити як переносника для поширення в ЦНС. Як тільки вірус проходить ці фізичні бар'єри і опиняється в ЦНС, першою лінією захисту стає активація мікроглії.

Мікроглія – це резидентні моноклеарні фагоцити мозку, із багатокількісними морфологічними та функціональними профілями в залежності від зовнішнього середовища, вони складають близько 10% від загальної клітинної популяції мозку [6].

Наявність активованих гліальних клітин свідчить про нейропатологію і вважається маркером травмування мозку і нейрозапальних процесів [8]. Проте, нейрозапалення вважалось медіатором активації шляху секреції цитокінів, нейротрофічних факторів і активації протеаз для ремоделювання позаклітинного матриксу. Хоч мікроглія і не є однією клітинною популяцією, що відповідає за запальні та імуноопосередковані реакції в мозку, тим не менш, вона може швидко реагувати на зміни навколишнього середовища. Останнім часом з'являється все більше доказів того, що гліальні клітини, розташовані в мозку, можуть

трансформуватися в агресивні ефекторні клітини, що викликають пошкодження нейронів [6].

Таким чином, мікроглія може забезпечувати короткострокову нейропротекцію чи викликати довгострокову нейродегенерацію, в залежності від впливу цитокінів, що секретуються у відповідь на вірусну інфекцію.

1.2.2. Вірусна інфекція та нейрозапалення – тригери нейродегенеративних захворювань

Віруси можуть призводити до дисфункції мозку і пошкодженню нейронів шляхом прямого цитолітичного впливу чи вторинних запальних реакцій, приклад непрямого впливу [7]. Нейротропні віруси мають механізми, що допомагають пройти непоміченими імунною системою і отримати доступ до ЦНС. Системні та місцеві запальні реакції на віруси являються потенційними причинами пошкодження нейронів. Первинне інфікування нейронів призводить до гострої клітинної дисфункції, яка може призвести до летального енцефаломієліту [9]. Активування мікроглія вважається головним джерелом цитокінів та хемоцінів, проте останнім часом з'явилися дані про те, що клітини нейронів експресують специфічні молекули, які можуть грати роль імунних рецепторів для модуляції вродженої імунної відповіді в мозку. Такі молекули також відіграють важливу роль у нейропластичності та організації нейронних мереж та синапсів. Автономна активація нейронів за допомогою вроджених рецепторів під час вірусних інфекцій може порушити нейропластичність та викликати наступну дисфункцію нейронів [10]. Більш того, запальні реакції, викликані вірусом мають схожість із тими, які можна побачити при ранніх дегенеративних станів, включаючи зміни експресії білків, які мають належність до аксонального транспорту та синаптичної передачі.

Наприклад, синаптична дисфункція зазвичай виникає на ранніх стадіях патогенезу хвороби Альцгеймера. Таким чином, запальні реакції, що викликані вірусними інфекціями, можуть ініціювати нейродегенерацію, особливо у людей, які знаходяться у групі ризику нейродегенеративних захворювань [11].

1.2.3. Особливості респіраторних вірусів при інфікуванні нервової системи

Респіраторні віруси можуть використовувати нюховий нерв, аби дістатися мозку [1]. Крім того, деякі з цих вірусів можуть використовувати і інші нерви, використовуючи ноцицептивні нейронні клітини в носовій порожнині і переходячи по трійчастому нерву чи сенсорні волокна блукаючого нерва в різних органах респіраторного тракту [12]. Деякі віруси поширюються в ЦНС шляхом інфікування псевдоуніполярних сенсорних нейронів ПНС із подальшим антероградним аксональним транспортом в ЦНС. Вірус грипу є найбільш значним вірусним етіологічним агентом при інфікуванні дихальних шляхів. Деякі дослідження показали, що вірус грипу А може бути пов'язан із неврологічними ускладненнями як у дітей, так і у дорослих. У літературі описується декілька неврологічних патологій, пов'язаних із інфекцією грипу А, включаючи енцефаліт, синдром Гієна-Барре, фебрильні судоми, гостру некротизуючу енцефолопатію [13].

Коронавірус CoV – це група несеgmentованих РНК-вірусів, що відносяться до родини Coronaviridae и Nidovirales із чотирма підродинами: AlphaCoV (ACoV), BetaCoV (BCoV), DeltaCoV (DCoV) и GammaCoV [14].

CoV-OC-43 та CoV-229E описані як патогенні для людини, а також відповідальні за дві пандемії бета-коронавірусів (BCoVs): східний

респіраторний синдром (MERS-CoV) [15] та важкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV) [16].

У грудні 2019 року в Ухані, Хубеї та Китаї була серія випадків вірусної пневмонії невідомої причини [16]. Аналіз секвенування зразків респіраторного тракту показав новий коронавірус, що потім назвали коронавірусом 2019 року. Останні епідемії SARS-CoV та MERS-CoV показали, що CoV може викликати позалегеневі патології, найчастіше у дітей у вигляді міокардиту, важкої діареї та поліорганної недостатності [17]. У деяких дослідженнях описані нейтропні та нейроінвазивні властивості CoV, через гематогенний чи нейронний ретроградний шлях, що призводять до неврологічних патологій, наприклад, склероз та енцефаломієліт [18].

Більш того, експериментальні дослідження показали, що у трансгенних мишей, інтраназально заражених SARS -CoV-2, вірус знаходили у деяких специфічних ділянках мозку, наприклад у таламусі [19].

CoV – це респіраторні віруси із нейротропним потенціалом, який дозволяє ним запобігати імунній відповіді та викликати неврологічні ускладнення, пов'язані з інфекцією. На сьогоднішній день недостатньо досліджені шляхи та механізми поширення в ЦНС, але нюховий шлях та черепні нерви – є найбільш доцільним обґрунтуванням вторнення вірусу в ЦНС.

1.3. Фізіологічні прояви у пацієнтів із COVID-19

На сьогоднішній день дослідження показують, що неврологічні прояви спостерігаються не у всіх пацієнтів. Такі прояви характеризуються у вигляді гострих цереброваскулярних захворювань та порушень

свідомості були помічені у 36,4% всіх пацієнтів і у 88% пацієнтів із важкими ускладненнями [20].

SARS-CoV-2 також може уражувати спинний мозок і призводити до гострого мієліту [21].

1.3.1. Нюховий епітелій та нюхова дисфункція у пацієнтів з COVID-19

SARS-CoV-2 характеризується високим рівнем інфекційності за рахунок глікопротеїнового шипа, який вважається важливим фактором, що прискорює розвиток хвороби та поширення COVID 19. Цей шип призводить до того, що вірус пов'язується з рецептором хазяїна із набагато більшою аффіністю, порівняно з вірусом SARS-CoV. Останні дослідження показують, що ранніми маркерами інфекції є аносмія чи часткова втрата нюху – гіпосмія. У дослідженні, в якому взяли участь 357 пацієнтів, у 86% була знайдена нюхова дисфункція, у 6% - аносмія, а у 8% - гіпосмія [22]. Такі ознаки можна розуміти як безпосереднє пошкодження нейронів нюхових рецепторів, що знаходяться в нюховому епітелії. Крім того, ці клітини експресують рецептори білків ACE2 і TMPRSS2, що необхідні для ефективного зараження SARS-CoV-2 у людини [23].

Дослідження також показують, що білкові рецептори TMPRSS2 експресуються на нейрональних клітинах і, ймовірно, сприяють зараженню мозку через антероградний аксональний транспорт по нюховому нерву [23]. Умова за якої SARS-CoV-2 може дійти до мозку полягає в умові, якщо вірус спочатку інфікує клітини нюхового епітелію, а потім перейде у зрілі нейронні клітини і буде транспортований по аксонам до мозку.

Нещодавні дослідження показали, що нейронні клітини ініціюють ультрашвидкі реакції у нюховому епітелії після зв'язування поверхневого глікопротеїну, крім того активація прозапальних ефектів перешкоджає поглинанню вірусу у дендритах і наступному антероградному

аксональному транспорту уздовж нюхового нерву для досягнення мозку. У результаті інфіковані нейрони підлягають апоптозу, що запобігає ініціацію нюхових стимулів на наступну аносмію [18].

Отже, інфіковані SARS-CoV-2 люди із ознаками нюхової дисфункції можуть бути тими людьми, у кого швидше та сильніше відбувається ініціація імунної відповіді проти інфекції. Цікаво, що у літніх пацієнтів, які набагато більш чутливі до інфекції SARS-CoV-2, також помітні дегенеративні порушення у нейронних клітинах нюхового епітелію, тому можна зробити висновок, що літні пацієнти мають більш важкі симптоми COVID-19 через послаблену ранню імунну відповідь.

1.3.2. Неврологічні прояви інфекції SARS-CoV-2

З'явилися перші повідомлення про те, що SARS-CoV-2 може пошкоджувати ЦНС, викликаючи вірусний енцефаліт, гіпоксичну енцефалопатію, менінгіт, енцефалопатію і гостре цереброваскулярне запалення. Дані досліджень показують набрях мозкової тканини і часткову дегенерацію нейронів [24]. Більш того, у березні 2020 року був підтверджений перший випадок вірусного енцефаліту, викликаного SARS-CoV-2. Проте ще не було проведено достатньо досліджень спрямованих на визначення неврологічних ознак у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Одне з досліджень за цією темою показало, що у 35% хворих на COVID-19 були неврологічні прояви, у важкохворих пацієнтів частіше з'являлися неврологічні симптоми – близько 88%, так як порушення свідомості.

Інші дослідження показали, що у третьої частини пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 були помічені симптоми зі сторони периферичної нервової системи, а саме – порушення смаку чи нюху, у 20,3% з них симптоми з'явилися ще до госпіталізації, а у 13,5% - під час госпіталізації. Протягом дослідження були проаналізовані МРТ-зображення 13

інфікованих пацієнтів, а також ЕЕГ і спинномозкова рідина. МРТ дослідження показало, що відбулося збільшення лептоменінгіального простору у 62% і безсимптомний ішемічний інсульт у 15% випадків. Зміни в ЕЕГ були неспецифічними, проте аналіз спинномозкової рідини показав наявність олігоклональних тіл, підвищення рівня білка та IgG у 14% випадків [25].

1.3.3. Нейропатології і наслідки пов'язані з інфекцією SARS-CoV-2

У деяких дослідження описується персистенція РНК у ЦНС людини [19]. В експериментальних дослідженнях у мишей, що пережили гострий енцефаліт, викликаний CoV, були помічені довгострокові наслідки, включаючи гіпоактивність, зниження збудливості гіпокампа.

У пацієнтів із COVID-19 був діагностований некротизуючий гемораргічний енцефаліт, МРТ показало гемораргічне ураження у таламусі, медіальних скроневих долях [25]. Також у хворих були головні болі, загальна втома, лихорадка, генералізовані судоми та зміни психічного статусу, що із прогресією призвели до порушення свідомості.

Значна кількість даних свідчить про те, що респіраторна хвороба є незалежним фактором ризику цереброваскулярного захворювання [26]. Експериментальні моделі показують, що деякі респіраторні віруси, такі як наприклад, грип можуть погіршувати ішемічне ураження мозку, збільшуючи ризик церебрального крововиливу, спричинюючи цитокіновий шторм [27]. Як я вже зазначала раніше, SARS-CoV-2 викликає синдроми цитокінового шторму, що може бути одним із факторів того, що у пацієнтів із COVID-19 може з'являтися гостре цереброваскулярне захворювання [14]. Крім того, у пацієнтів описується сильне зниження кількості тромбоцитів, що також може збільшити імовірність розвитку цереброваскулярних захворювань.

1.3.4. Розсіяний склероз та COVID-19

На сьогоднішній день не до кінця відома етіологія довгострокових нейропатологій, в тому числі і для розсіяного склерозу, проте відомо, що у патогенезі якого, для людей із генетичною схильністю, може бути задіяна і вірусна інфекція теж [28].

Протягом останнього десятиріччя декілька вірусів все ж пов'язували із ініціацією розвитку розсіяного склерозу, оскільки були знайдені вірусні нуклеїнові кислоти, віріони чи вірусні білки у ЦНС або на основі наявності противірусних антитіл у сироватці чи спинномозковій рідині. У декількох дослідженнях, де проводилася аутопсія, були знайдені коронавірусні часточки у матеріалі мозку, що був отриманий з пацієнтів із розсіяним склерозом [29].

Також цікаво, що при дослідженні аутопсії 90 пацієнтів із розсіяним склерозом, вірусна РНК була наявна у великій кількості зразків (48%), також 46/90 всіх донорів були позитивними на один чи обидва вірусних штами (CoV-OC-43 і CoV-229E), РНК HCoV-OC43 була наявна у білій та сірій речовинах, а також у бляшках мозку пацієнтів із розсіяним склерозом [30].

Результати цього дослідження дозволяють зробити припущення, що HCoV-OC43 може довго інфікувати клітини у ЦНС людини і що такі інфекції, у деяких випадках, можуть призвести до специфічної молекулярної адаптації цього вірусу у ЦНС. У відповідних із цим дослідженням на тваринних моделях, персистентна коронавірусна інфекція викликала хронічну демієлінізацію у мишей, що мали генетичну схильність, через механізми опосередковані імунною реакцією [31].

Існує декілька можливих механізмів, за допомогою яких вірусна інфекція може викликати демієлінізуюче захворювання, наприклад як розсіяний склероз. Першим варіантом є прямий наслідок впливу вірусної інфекції, наприклад літичною інфекцією олігодендроцитів [32]. Другим

варіантом є демієлінізація опосередкована через експресію цитотоксичних молекул гліальними клітинами, наприклад MHL-індукована хронічна демієлінізація у ЦНС. Альтернативним варіантом є виявлення декількох запальних молекул, таких як IL-6, фактор некрозу пухлини, інтерлекин 1 β , ген цитокінової відповіді-2 та макрофагально-запальний білок 1 β [33].

Вірус HCoV-OC43 був знайдений у ЦНС дитини із гострим енцефало-мієлітом [6], який теж є одним із демієлінізуючих неврологічних захворювань, що характеризується нейрозапальним процесом після інфекції верхніх дихальних шляхів. Не дивлячись на те, що даний етіологічний агент залишається невідомим, декілька досліджень показують, що коронавірус, яким хворіють люди, може призводити до розсіяних енцефало-мієлітів.

Вірусна інфекція олігодендроцитів може призвести до демієлінізуючому захворюванню внаслідок зміни їх нормальної функції чи цитолізу, як це відбувається у випадку реактивного поліомавірусу людини, який викликає прогресуючий лізис олігодендроцитів [34]. Також необхідно зауважити, що вивільнення мієліну може викликати аутоімунну атаку, інфекція чи активація астроцитів та мікрогрії може призвести до вивільнення медіаторів запалення, які можуть пошкодити олігодендроцити, ще більше ускладнюючи патологію [33].

Було показано, що CoV-OC-43 викликає енцефаліт через T-клітинну відповідь, це підкреслює допущення, що ініціюючим аспектом для довгострокових демієлінізуючих нейропатологій, наприклад як розсіяний склероз, є імунна відповідь.

1.4. Пост-COVID-19 синдром

1.4.1. Загальна характеристика пост-COVID-19 синдрому та супутніх симптомів

Протягом гострої інфекції коронавірусу SARS-CoV-2, відповідального за коронавірусну пандемію, симптоми варіювалися від легких форм до критичних, надважких випадків [35]. Симптоми у легких формах включають сухий кашель, втому, аносмію, лихорадку [36]. З іншої сторони, у найбільш важких випадках, симптоми можуть розвиватися до дихальної недостатності, що потребує механічну вентиляцію. Хоч і більшість пацієнтів із COVID-19 повністю одужували без наслідків, є і такі, хто ще тривалий час після одужання мають нові симптоми [37].

Серед найбільш часто зустрічаємих симптомів PCS – втома, головний біль, порушення уваги, випадіння волосся, віддишка [38].

1.4.2. Психіатричні розлади під час пандемії COVID-1

Стресові життєві умови, такі як довготривале перебування вдома, надмірне використання інтернету та соціальних мереж – фактори, що можуть впливати на психічне здоров'я людей всіх вікових груп [39]. Пандемія COVID-19 може призвести до зростання психічних розладів, таких як посттравматичний стрес, депресивні і тривожні розлади. Відмічається, що підлітки із вже наявними психіатричними розладами більш схильні до зміни симптоматики.

З грудня 2019 року спалах нового коронавірусного захворювання поширилася з Уханя, Китай, а згодом стала всесвітньою пандемією. Підлітки є найбільш уразливою групою, оскільки вони переживають перехідний період, спалах COVID-19 і обмеження переміщення можуть призвести до таких наслідків як хронічний стрес, тривожність, збільшення часу в інтернеті та соціальних мережах, хвилювання щодо економічного статусу своєї сім'ї [40]. Крім того порушуються і соціальні зв'язки, люди

залишаються вдома, пандемія COVID-19 завдає і психологічний вплив на людей.

1.4.3. Вплив ізоляції, карантину, локдауну на психічне здоров'я

У всьому світі пандемія та ізоляція принесли великі проблеми для населення, економіки краї. Хоч карантин та ізоляція вводилися лише для того, що припинити поширення COVID-19, вони можуть викликати різні негативні наслідки у вигляді фізичних, психологічних, соціальних та економічних наслідків [41]. Необхідно зауважити, що при соціальній ізоляції люди можуть страждати від серйозних психологічних проблем, таких як тривога, стрес, страх, надреактивна поведінка через страх, фрустрація, відчуття провини, гнів, хвилювання, нервозність, відчуття самотності, депресія [41].

Дослідження, що проводили в Торонто, Канада, показало, що близько 30% людей мали симптоми посттравматичного стресового розладу, а 31% страждали від депресії [42]. В окремих випадках соціальне дистанціювання/ ізоляція збільшували ризик самовбивства, такі фактори як: соціальна ізоляція, стрес, страх захворіти, можуть викликати суїцидальні думки [43].

Під час спалаху був зареєстрований найбільш високий рівень самогубств (18,7 на 100000), більшість з цих людей були у віці 65 років [44], вважається, що самотність, тривога та страх заразитися вірусом.

Спалах COVID-19 призвів до відчуття невпевненості у людей по всьому світу і змусив людей чинити самогубства, особливо у розвинутих країнах було більше випадків самогубств, ніж у всіх інших.

1.4.4. Психопатології та фактори, що їх модулюють

Важливо визначити які фактори модулюють механізм зміни симптомів психопатології серед населення протягом пандемії COVID-19. У нещодавньому дослідженні було виявлено, що люди із наявними раніше психічними розладами та самотні люди страждають від соціального дистанціювання найбільше, через це відчуючи себе надто самотньо, що призводить до тривоги та депресії [45]. Інше дослідження показало, що люди з тривожними та афективними розладами відчують більше негативних наслідків, ніж люди без даних розладів. Групи людей із тривожними розладами відчували більше страху захворіти, ніж інші [46]. Крім того, психопатологічне крос-секційне дослідження показало, що деякі специфічні фактори страху, такі як коронофобія, іпохондрія, невротизм, відіграють роль в посиленні психопатологій, що пов'язані із пандемією. Через дане посилення виникали депресивні симптоми, генералізована тривога під час ізоляції [43].

Ці фактори довготривалої ізоляції і невизначеність того, коли все закінчиться теж підвищували поширеність посттравматичного стресового розладу. У нещодавній літературі є дані про те, що поширеність ПТСР під час COVID-19 складала 31% у США, 16% в Іспанії, 30% в Італії, тоді як в Китаї поширеність складала від 3-13% [47].

З іншої сторони, нещодавнє дослідження показало, що 37 людей молодого віку здійснили самогубство протягом ізоляції протягом часу з 15 лютого по 6 червня 2020 року [36].

Одночасно із цим, населення похилого віку є найбільш постраждалою групою, через наявність ускладнень і складнощів у наданні реабілітаційної допомоги. В умовах пандемії COVID-19, люди похилого віку мають високий ризик зараження та смерті, саме тому вони більш схильні до посиленого страху захворіти, депресії та інших психічних проблем.

1.4.5. Взаємозв'язок дисфункції нюху на когнітивних функцій

Епідемія COVID-19 висвітлює потенційний вплив вірусу SARS-CoV-2 на нюх, оскільки багато людей повідомляють про втрату або зміну нюху як симптом COVID-19. Це явище, відоме як аносмія або гіпосмія, є одним з найбільш ранніх і поширених симптомів COVID-19, що вражає до 80% людей з легким і середнім ступенем захворювання [48].

Цікаво, що у деяких пацієнтів з COVID-19 нюх повністю відновлюється, в той час як у інших спостерігається стійке порушення нюху навіть після зникнення інших симптомів. У деяких випадках порушення нюху може передувати іншим симптомам COVID-19, що робить його корисним раннім індикатором інфекції.

Дисфункція нюху, що визначається як втрата або погіршення нюху, може мати значний вплив на низку когнітивних функцій. Дослідження показали, що нюхова система тісно пов'язана з центрами пам'яті мозку і що запах може бути потужним тригером для відновлення пам'яті [49]. Тому дисфункція нюхової системи може призвести до проблем як з пригадуванням, так і з розпізнаванням запахів, що, в свою чергу, може вплинути на здатність формувати та відновлювати спогади. Було проведено кілька досліджень впливу нюхової дисфункції на пам'ять, результати яких показали, що люди з нюховою дисфункцією мають гіршу епізодичну пам'ять, в тому числі здатність пригадувати конкретні події та переживання. В одному дослідженні учасники з нюховою дисфункцією мали більше труднощів у пригадуванні певних запахів та асоціюванні відповідних образів, що свідчить про те, що нюхова дисфункція може погіршувати пам'ять та розпізнавання [50].

Крім того, нюхова дисфункція може впливати на формування нових спогадів. Дослідження показали, що вплив певних запахів під час навчання може сприяти консолідації пам'яті. Таким чином, нюхова дисфункція може погіршити здатність формувати нові спогади та закріплювати існуючі.

Дисфункція нюху також може впливати на асоціації, які пов'язують подразники з певними емоційними станами та переживаннями. Нюх відіграє важливу роль у формуванні асоціацій між різними стимулами, наприклад, між запахом та емоціями або запахом і пам'яттю. При розладах нюху ці асоціації порушуються, що призводить до труднощів в обробці та інтерпретації сенсорної інформації. Наприклад, люди з порушеннями нюху можуть мати труднощі з розпізнаванням та інтерпретацією емоцій інших людей, особливо виразу обличчя, пов'язаного з певними запахами [51].

На додаток до цих когнітивних функцій, порушення нюху також пов'язані зі зниженням когнітивних функцій і підвищеним ризиком деменції. Лонгітюдні дослідження серед людей похилого віку показали, що люди з нюховою дисфункцією мають підвищений ризик зниження когнітивних функцій і розвитку деменції з часом, незалежно від інших факторів ризику, таких як вік, стать і освіта [52].

Саме тому є надважливим дослідити питання нюхової дисфункції у людей, що були хворі на COVID-19. Оскільки розуміння впливу даного вірусу не тільки на самопочуття людини під час хвороби або у постковідному стані, а також і на можливі погіршення когнітивних функцій, що можуть згодом призвести до синдромів, розвитком для яких може бути порушення когнітивних функцій під час хвороби.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальний опис методу ЕЕГ і різновиду КЕЕГ

2.1.1. Опис методу ЕЕГ

Електроенцефалограма – це метод оцінки електричної активності кори головного мозку [38]. Просторові і часові зміни нейронної напруги, що реєструються у вигляді класичних хвиль ЕЕГ, можуть бути проаналізовані як предмет процентного співвідношення різних частотних спектрів електричної активності [38]. Така ускладнена версія ЕЕГ називається кількісною ЕЕГ, оскільки потребує кількісної оцінки записів з окремих датчиків ЕЕГ за допомогою спеціалізованого програмного обладнання.

І ЕЕГ, і КЕЕГ є важливими діагностичними тестами, що надають достовірну інформацію про дисфункції мозку, а також необхідні при моніторингу епілептичних випадків [39]. Це безпечні та неінвазивні методи за яких запис збирається за допомогою спеціального програмного забезпечення. Результати порівнюються із нормативними базами даних, що мають записи здорових людей у певній віковій групі. Для розміщення електродів використовуються спеціальні системи відведень ЕЕГ.

Однією з найпоширеніших є система 10-20. Ця система використовує 21 електрод, розташований на фіксованій відстані на голові пацієнта. Відстань між електродами залежить від відведення, але зазвичай становить 10% або 20% від загальної довжини відрізка між точками, що визначають відведення.

Система 10-20 поділяє відведення на дві категорії: вертикальні та горизонтальні. Вертикальні відведення проходять по лінії між носом і потилицею пацієнта, а горизонтальні - по лінії між вухом і вушною раковиною. Кожне відведення має унікальний код, що вказує на його положення.

При використанні системи 10-20 пацієнт зазвичай сидить або лежить, знявши аксесуари і зачесавши волосся у відповідне положення, щоб забезпечити найкращий контакт між електродами і шкірою голови. Електроди закріплюються на голові за допомогою спеціального гелю для забезпечення надійного контакту.

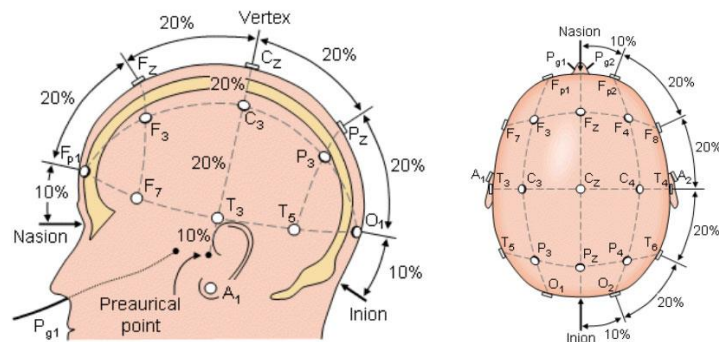


Рис. 2.1. Міжнародна система розташування електродів 10–20 при проведенні електроенцефалографії

2.1.1.1. Опис відведень

Лобові відведення (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz) розташовані в лобовій ділянці і вивчають активність мозку, пов'язану з різними аспектами когнітивних функцій, таких як увага, концентрація і мова.

Центральні відведення (C3, C4, Cz): розташовані в центрі голови і вивчають активність мозку, пов'язану з рухом і координацією.

Тім'яні відведення (T3, T4, T5, T6) - розташовані в потиличній ділянці і використовуються для дослідження активності мозку, зазвичай пов'язаної з візуальною та сенсорною інформацією.

Очні відведення (EOG) - розташовані на шкірі навколо очей, ці відведення відображають рухи очей, які важливі для моніторингу змін фаз сну і виявлення ризику епілептичних нападів.

Вушні відведення (A1, A2) - відведення у вухо, використовуються для дослідження слухової та пов'язаної зі слухом активності мозку.

Потиличні відведення (P3, P4, Pz) - розташовані в потиличній області і використовуються для дослідження активності мозку, пов'язаної з обробкою інформації про простір і час.

2.1.2. Кількісна електроенцефалографія

Кількісна електроенцефалографія (КЕЕГ) – це метод дослідження мозку, який використовується для аналізу електричної активності мозку. КЕЕГ – це неінвазивний, безпечний метод, який надає інформацію про електричну активність різних ділянок мозку. Цей метод використовується в медицині та наукових дослідженнях для вивчення фізіології мозку, а також для діагностики та лікування різних захворювань, пов'язаних з мозком. Електроенцефалограма передбачає розміщення електродів на різних ділянках голови та реєстрацію електричної активності мозку. За допомогою спеціального програмного забезпечення електрична активність аналізується та кількісно оцінюється. Це дозволяє візуалізувати інформацію про електричну активність мозку у вигляді карт і графіків. КЕЕГ може допомогти виявити відхилення в електричній активності мозку, які можуть бути пов'язані з низкою станів, включаючи епілепсію, депресію, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, аутизм, черепно-мозкові травми та деякі неврологічні розлади. ЕЕГ та КЕЕГ надають унікальну можливість споглядати те, як різні патогени, включаючи вірус SARS-CoV-2, впливають на нервову систему людини та втручаються у функціонування нейронної мережі під час хвороби, а також дозволяють визначити чи є зміни у мозку остаточними, що зберігаються і після одужання [39].

Це шанс отримати знання про точний вплив вірусу на організм людини, а також про спектр його дії, діагностику і лікування порушень функцій мозку пов'язаних із SARS-CoV-2, Таким чином, ЕЕГ та КЕЕГ у близькому майбутньому можуть стати вирішуючим фактором для діагностики та лікування пацієнтів із неврологічними наслідками від захворювання на COVID-19 [40]. Крім того, КЕЕГ є головним компонентом терапевтичних методів, коли пацієнтів навчають впливати на частоти хвиль, що реєструються за допомогою ЕЕГ, дозволяючи пом'якшувати симптоми деяких поведінкових порушень, включаючи деменцію, розлади аутистичного характеру, синдром дефіциту уваги і гіперактивність. Таким чином, точна КЕЕГ-діагностика може створити міцну основу для розгляду можливості регулярного використання ЕЕГ-терапії з біологічним зворотнім зв'язком у якості індивідуальної форми лікування тих пацієнтів, у яких неврологічні наслідки COVID-19 є схожими із симптомами наведених вище поведінкових порушень.

2.2. Опис методу картування когерентності ЕЕГ

Картування когерентності ЕЕГ - це метод, який використовується для аналізу функціонального зв'язку між різними ділянками мозку шляхом вимірювання синхронізації електричної активності мозку. Ця методика була застосована для вивчення нюху людини, де дослідники вивчають узгодженість між різними ділянками мозку, що беруть участь у нюховому сприйнятті та пам'яті.

Картування ЕЕГ, зокрема функції когерентності, є перспективним методом для об'єктивного тестування нюхової функції людини. По-перше, нюхова система містить кілька ділянок мозку, які взаємопов'язані і працюють разом для обробки інформації про запахи. Картування

когерентності ЕЕГ може детально показати функціональні зв'язки між цими областями, що дозволяє більш комплексно оцінити нюхову функцію.

По-друге, когерентне картування ЕЕГ може виявити тонкі зміни у функціональному зв'язку між ділянками мозку, які можуть вказувати на дисфункцію нюху. Наприклад, дослідження показали, що у людей з нюховою дисфункцією знижена когерентність між нюховою цибулиною і деякими іншими ділянками мозку, що беруть участь в обробці нюху.

По-третє, ЕЕГ-когерентне картування - це неінвазивна і відносно недорога методика, яку можна легко застосовувати в клінічній практиці. На відміну від суб'єктивних нюхових тестів, які ґрунтуються на самозвіті, когерентне картування ЕЕГ забезпечує об'єктивну оцінку нюхової функції з меншою похибкою та варіабельністю.

2.3. Чому для аналізу були обрані значення когерентності 0,7-1

При інтерпретації даних когерентності ЕЕГ зазвичай вважається оптимальним використовувати значення коефіцієнту когерентності від 0,7 до 1. Цей діапазон широко використовується, оскільки вважається, що він відображає значущі та надійні функціональні зв'язки між областями мозку; значення нижче 0,7 можуть відображати слабкі або відсутні функціональні зв'язки між областями мозку через шум або інші перешкоди; значення вище 0,7 можуть відображати об'ємну провідність або інші фактори можуть відображати хибну або нефізіологічну когерентність через

Фокусуючись на значеннях когерентності в діапазоні 0,7-1, дослідники можуть краще розрізнити значущі та незначущі функціональні зв'язки. Це дозволяє більш точно інтерпретувати дані когерентності ЕЕГ і краще розуміти нейронні механізми, що лежать в основі роботи мозку.

Крім того, використання значень когерентності в цьому діапазоні мінімізує вплив артефактів та інших джерел шуму на дані. Це важливо,

оскільки артефакти не тільки призводять до неточних і оманливих результатів, але й знижують чутливість аналізу до значних відмінностей між групами та умовами.

2.4. Опис дослідження

Для дослідження були обрані такі нюхові подразники - дистильована вода, ізоамілацетат, аміак та ефірна олія сосни. Із цих ароматів була сформована касета, досліджувані не знали про те, який запах їм пропонується.

Запис ЕЕГ тривав одну хвилину, проте для аналізу були обрані перші та останні 10 секунд сприйняття подразника. Під час перерви, яка тривала 3 хвилини, відбувалося провітрювання приміщення задля того, щоб запахи не могли змішатися, що призвело б до неправильної картини ЕЕГ. Було проведено запис під назвою F1, що відображає вихідний фон із заплющеними очима, а також записи з аналізом дистильованої води, ізоамілацетату, аміаку та ефірної олії сосни.

Джерелом запаху виступав фільтрований папір, що був змочений розчином та розміщений у пробірці із пробкою. Досліджувані відкривали пробірку і підносили її до носу, нюхаючи вміст. Після 1 хвилини, людина зачиняла пробірку по команді та її передавали лаборанту.

У дослідженнях брали участь 3 групи: контрольна, яка складалася з 12 людей віком від 20 до 50 років; група людей у гострому стані, що знаходяться в лікарні – 20 людей віком від 30 до 60 років; група у пост-COVID-19 стані – 18 людей віком від 20 до 50 років.

2.4.1. Опис запахів, які були використані у дослідженні

Для подальшого дослідження сприйняття подразників були обрані наступні запахи.

Першим запахом для аналізу була дистильована вода. Оскільки дистильована вода не має запаху, вона була використана у вигляді контролю направленості уваги без нюхового підкріплення.

Другим використаним запахом для подразнення був Ізоамілацетат - це складний ефір, який широко використовується в харчових продуктах, напоях та ароматизаторах. Він також є одним з основних компонентів бананових ароматизаторів і популярним інгредієнтом у харчовій промисловості.

Дослідження показали, що вплив ізоамілацетату має різні наслідки для людського мозку. Наприклад, він може покращувати когнітивні здібності та пам'ять у деяких людей. Вважається, що цей ефект пов'язаний із взаємодією аромату ізоамілацетату з лімбічною системою мозку, яка контролює пам'ять та емоційну обробку.

Крім того, було показано, що ізоамілацетат активує певні ділянки мозку, пов'язані із задоволенням і винагородою, такі як орбітофронтальна кора і стріатум. Вважається, що цей ефект пов'язаний з приємним запахом ефіру, який часто описують як солодкий і фруктовий.

Третім використаним запахом був аміак – це сильно подразнююча речовина, яка зазвичай міститься в промислових хімікатах, таких як миючі засоби та добрива. Він має різкий подразнюючий вплив, який можна легко виявити навіть у низьких концентраціях, і, як відомо, викликає низку фізіологічних ефектів при вдиханні.

На відміну від багатьох інших одорантів, аміак не активує безпосередньо нейрони нюхових рецепторів у носовій порожнині. Замість цього він стимулює трійчастий нерв, який в першу чергу відповідає за відчуття болю, температури і тиску в обличчі. Трійчастий нерв поділяється

на три гілки, кожна з яких іннервує окрему частину обличчя [53]. Окорухова гілка трійчастого нерва іннервує верхню частину обличчя, включаючи лоб, брови і верхні повіки. Верхньощелепна гілка іннервує середню частину обличчя, включаючи ніс, щоки і верхню губу. Нижньощелепна гілка іннервує нижню частину обличчя, включаючи підборіддя, щелепу і нижню губу.

Коли аміак потрапляє в носову порожнину, він швидко дифундує через нюховий епітелій і вступає в контакт з волокнами трійчастого нерва, що іннервують слизову оболонку носа. Трійчастий нерв швидко активується і надсилає сигнал до мозку, що вказує на наявність потенційно дратівливого та шкідливого подразника [32].

Механізм, за допомогою якого аміак активує трійчастий нерв, до кінця не вивчений, але вважається, що він включає активацію спеціалізованих рецепторів на нервових волокнах. Ці рецептори чутливі до ряду подразників, включаючи аміак, і, як вважається, відіграють важливу роль у виникненні болю та дискомфорту, пов'язаних з впливом аміаку.

Четвертим використаним запахом була ефірна олія сосни. Соснова олія, яку добувають з хвої соснових дерев, має потенційну користь для мозкової діяльності. Було проведено кілька досліджень впливу соснової олії на діяльність мозку, зокрема, на пізнання, пам'ять і настрій. Дослідження показують, що вдихання соснової олії покращує когнітивні функції та підвищує пильність у молодих людей [45]. А також, що соснова олія має протизапальну дію на мозок, що потенційно може покращити пам'ять і захистити від когнітивного зниження. Крім того, було виявлено, що соснова олія позитивно впливає на настрій. Дослідження показують, що вдихання соснової олії має заспокійливий ефект і зменшує тривожність у пацієнтів.

Загалом, хоча для повного розуміння впливу соснової олії на мозкову діяльність потрібні додаткові дослідження, існуючі дослідження свідчать, що вона може мати потенційні переваги для когнітивних функцій, пам'яті

та настрою. Однак важливо зазначити, що застосовувати соснову олію слід з обережністю та під наглядом лікаря, оскільки вона може викликати подразнення шкіри та взаємодіяти з певними ліками.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Аналіз записів вихідного фону

3.1.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів вихідного фону

F1 відображає вихідний фон із заплющеними очима, в стані спокою топографія когерентності наступна: контрольна та група у пост-COVID стані мають достатньо схожу активність мозку із домінування лобної ділянки кори і залученням тім'яної кори у групі контролю (див. рис. 3.1). Тоді як група із хворими на COVID-19 в гострому стані показує переважання активності потиличної частини кори головного мозку. Посилена активність потиличної кори головного мозку може свідчити про підвищену увагу, концентрацію, емоційний стрес і фізичну втому, що пояснюється станом хворих.

Детальний опис ритмів наступний. Загальна картина по альфа-ритму майже не відрізняється у трьох груп, проте перша група, тобто хворі у гострому стані показують деякі розбіжності, у порівнянні з іншими групами. Цікаво, що тільки у них можна помітити розрив формування зв'язків між ділянками головного мозку. Так, відведення F7 і F3, а також F4 і F8 не мають між собою зв'язування і формування нейромережі (див. рис. 3.1 А). Порушення формування зв'язків між відведеннями F7 та F3 на когерентності ЕЕГ може свідчити про порушення функціональної взаємодії між лівою і правою передніми відділами кори головного мозку [48]. Це може бути пов'язано з порушенням когнітивних функцій, таких як увага, пам'ять та інших виконавчих функцій, зазвичай пов'язаних зі здатністю мозку інтегрувати інформацію з різних джерел і забезпечувати ефективну обробку інформації. Такі порушення спостерігаються при таких патологіях як аутизм, шизофренія, деменція та іншими захворюваннями.

При аналізі бета-ритму можна побачити, що три групи мають загально схожу картину утворення зв'язків між ділянками кори головного мозку, проте контрольна група має деякі відмінності. По-перше, у неї β -2 ритм на перших 10 секундах експозиції запаху маю набагато більшу інтенсивність утворення зв'язків, а по-друге, саме у цієї групи є різниця між β -1 та β -2 ритмами, тоді як інші групи мають достатньо схожу картину [54]. Підсилений β -2 ритм може вказувати на підвищення координації між ділянками кори головного мозку, що вказує на підвищення координації між ними, що може бути пов'язано з більш ефективною інтеграцією і обробкою інформації. Збільшення β 2-ритмів під час виконання певного завдання може свідчити про підвищену когнітивну концентрацію на цьому завданні, тоді як спокійний стан може вказувати на загальний стан збудження в мозку.

Можна помітити, що загальна картина по тета-ритму немає суттєвої різниці у кожної групи. Проте у досліджуваних із гострим станом, що знаходяться в лікарні переважає активація потиличної кори головного мозку, тоді як контрольна група має майже однакове залучення ділянок кори із групою у пост-ковідному стані.

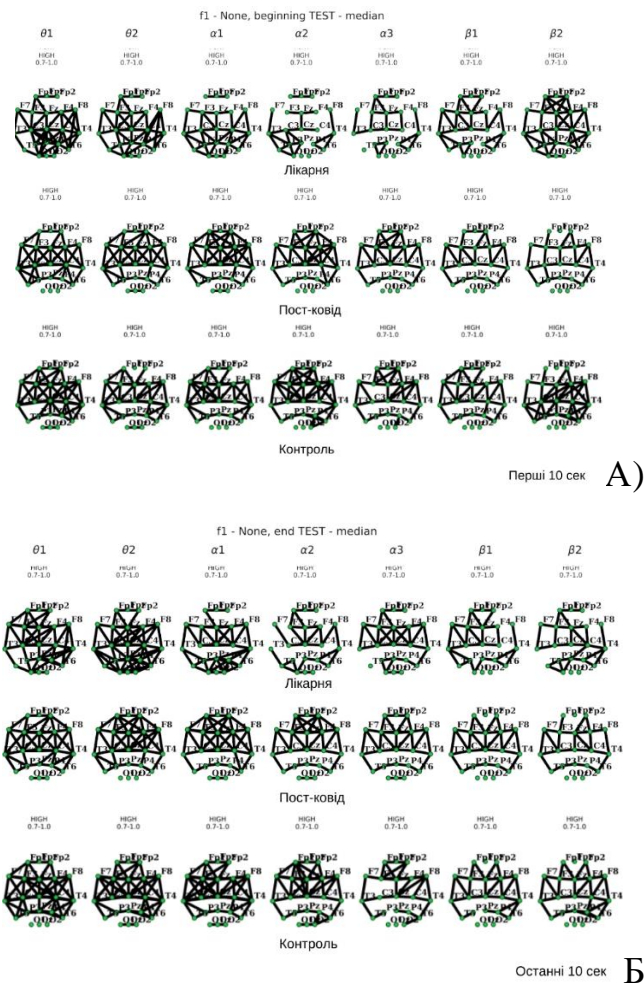


Рис. 3.1. Когерентний аналіз ЕЕГ сигналів перших 10 секунд (А) та останніх 10 секунд (Б) запису ЕЕГ

3.1.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності вихідного фону

Аналізуючи можна побачити збільшення, що загальна ситуація по кожній групі відрізняється, проте контрольна та пост-COVID групи є максимально наближеними, вони демонструють посилену потужність альфа-ритмів у потиличній та тім'яній ділянках мозку (див. рис. 3.2 В). Тім'яна ділянка мозку зазвичай пов'язана з обробкою соматосенсорної інформації, яка приходить від різних ділянок тіла. Підвищена потужність у потиличній ділянці може свідчити про зосередженість на сприйнятті

запаху, коли увага спрямована на завдання, що вимагають візуальних процесів. Тобто можна побачити, що при відсутності сприйняття запаху, а саме під час запису вихідного фону досліджувані щось пригадують і знаходяться у розслабленому стані, тоді як група у гострому стані демонструє також підвищену потужність правої півкулі у бета-ритмі (див. рис. 3.2 А). Підвищена потужність у правій півкулі мозку при бета-1 ритмі може вказувати на активність процесів, пов'язаних з когнітивними та моторними функціями, які контролюються правою півкулею. Тобто можна сказати, що група у гострому стані перебігу хвороби знаходилась у стані когнітивної напруги через загальний поганий стан здоров'я і самопочуття.

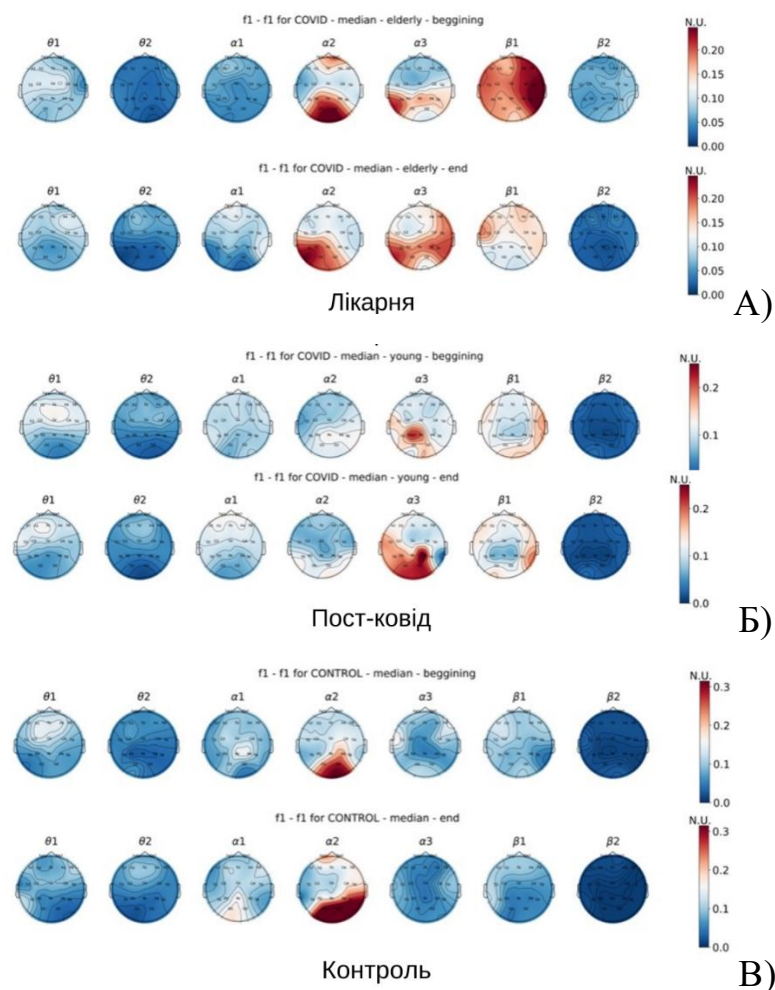


Рис. 3.2. Спектральна щільність потужності ЕЕГ вихідного фону: групи у гострому стані в лікарні (А), групи у пост-COVID стані (Б) та контрольної групи (В)

3.2. Аналіз параметрів ЕЕГ при сприйнятті «запаху» дистильованої води

3.2.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при сприйманні «запаху» дистильованої води

У результаті аналізу було виявлено, що пацієнти першої та другої груп відрізняються від контрольної групи в плані когерентності альфа та бета ритмів. Пацієнти першої та другої групи виявили нижчі рівні когерентності, що може свідчити про порушення роботи нейронних мереж, що відповідають за сприйняття запахів (див. рис. 3.3 А).

Зокрема, у пацієнтів першої групи спостерігається зниження когерентності альфа та бета ритмів у фронтальних та темпоральних ділянках головного мозку. У другої групи також спостерігається зниження когерентності у фронтальних ділянках головного мозку, але збільшення когерентності у темпоральних ділянках. Ці зміни можуть відображати певні компенсаторні механізми мозку в пост-COVID стані.

Детальний опис ритмів наступний. Альфа-ритм у кожної з груп реакція під час перших та останніх 10 секунд є максимально наближеною, проте між групами зберігаються значні розбіжності. У групи хворих з лікарні можна чітко побачити переважання альфа-1 ритму, що свідчить про переважання стану спокою, що на під кінець переходить у стан концентрації на подразнику та аналізуванні [49]. У той час як у контрольної групи та групи у пост-ковідному стані реакція майже збігається і показує картину, за якої відбувається і легка концентрація, із залученням пам'яті, і незначне розслаблення (див. рис. 3.3 А).

При аналізі бета-ритмів можна зробити наступні висновки - реакція на воду у кожної групи трохи відрізняється проте протягом всієї експозиції запаху, однієї хвилини, активність формування зв'язків майже не змінюються і нові ділянки мозку не залучаються. Можна також побачити,

що зовнішня увага не залучається надмірно, а також стан активного мислення наявний лише у групі контролю. Група досліджуваних з лікарні має пригнічення бета-2 ритму, а також перехід до спогадів. Незначне посилення бета-2 ритму у контрольної групи також може свідчити про незначний емоційний відклик.

Під час аналізу тета-ритмів при реакції на подразник у вигляді дистильованої води можна помітити наскільки загальне залучення ділянок кори головного мозку відрізняється у контрольної групи та групи із лікарні. Остання має зміщену активацію, що залучає набагато більшим чином потиличну кору, що може свідчити про посилене пригадування спогадів, що пов'язані із цим запахом. Також це може відбуватися через те, що оскільки досліджувані не були попереджені про те, який запах будуть аналізувати, люди із групи у гострому стані захворювання не могли зрозуміти, це вони не відчувають запах через хворобу чи через те, що його немає і це просто вода.

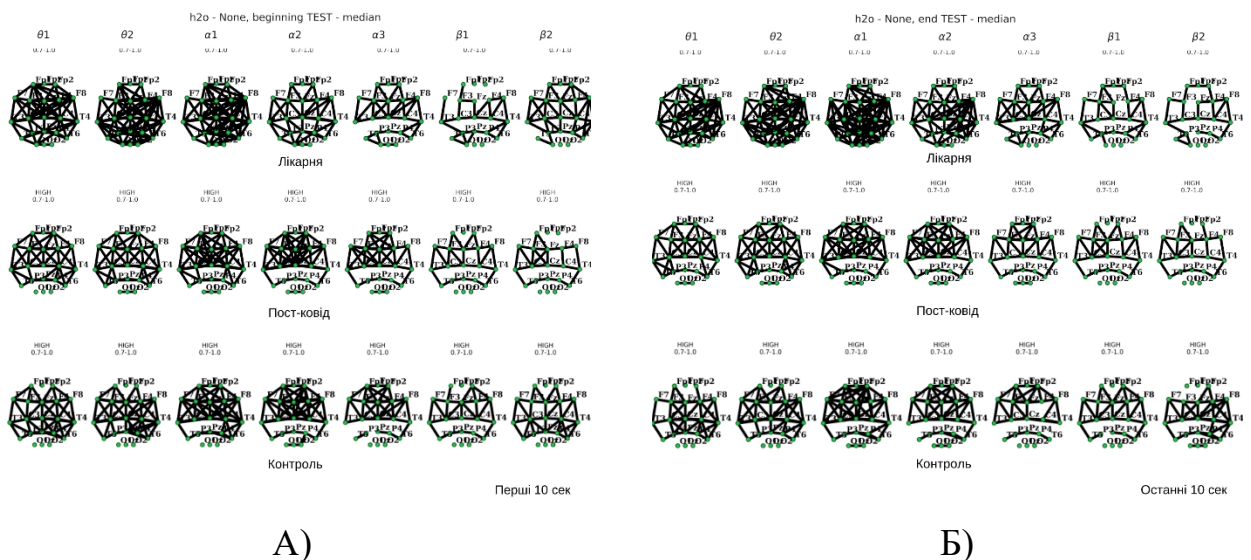


Рис. 3.3. Когерентний аналіз ЕЕГ сигналів при сприйманні дистильованої води при перших 10 секундах (А) та останніх 10 секундах (Б) запису ЕЕГ

3.2.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при сприйнятті «запаху» дистильованої води

Аналізуючи потужність можна побачити, що група хворих у гострому стані в лікарні та група у пост-COVID стані мають іншу картину, ніж контрольна група. Група у пост-COVID стані має підвищену потужність потиличної частки у альфа-3 ритмі, це може свідчити про зниження активності мозку, в тому числі зниження уваги, концентрації та розумової продуктивності (див. рис. 3.4 Б). Такі зміни можна пояснити втомленим та пригніченим станом після хвороби. Проте у групи, що знаходиться у гострому стані, немає такої посиленої потужності на альфа-діапазоні, тоді як вони демонструють найбільшу з усіх груп потужність у бета-діапазоні, а саме у бета-1 (див. рис. 3.4 А). Такий стан свідчить про концентрацію на подразнику та поставленій задачі.

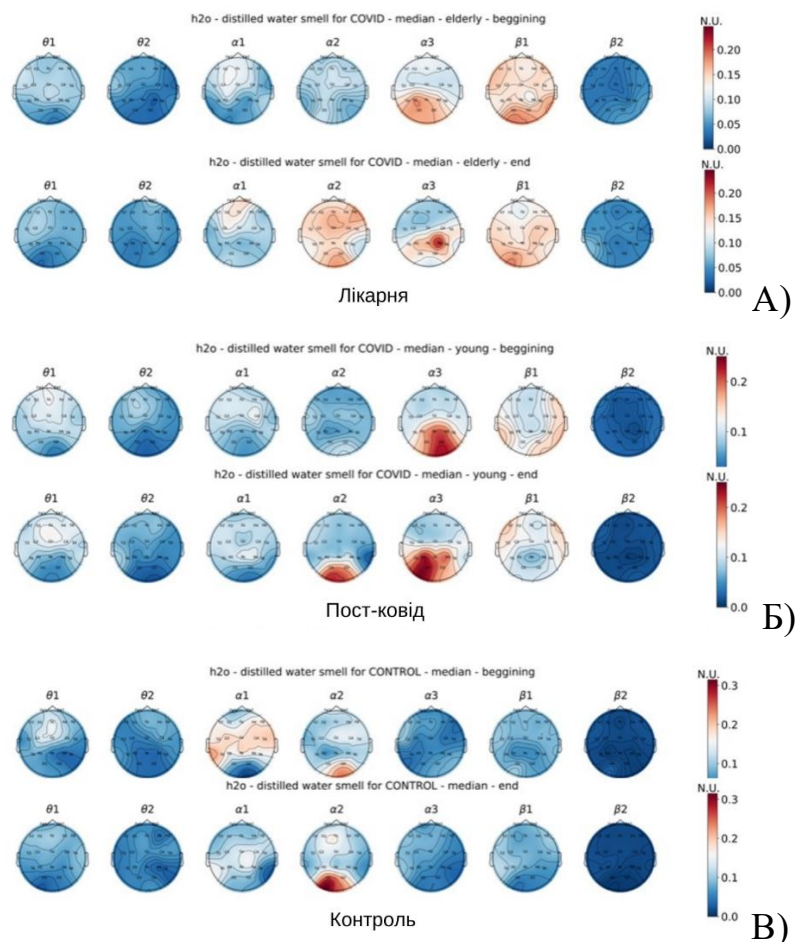


Рис. 3.4. Спектральна щільність потужності при сприйнятті дистильованої води: групи у гострому стані в лікарні (А), групи у пост-COVID стані (Б) та контрольної групи (В)

3.3. Аналіз параметрів ЕЕГ сигналу при сприйманні «запаху» ізоамілацетату

3.3.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при сприйманні «запаху» ізоамілацетату

Аналіз результатів показав, що при впливі запаху ізоамілацетату в електроенцефалограмах спостерігається збільшення амплітуди альфа- та бета-ритмів у всіх трьох групах досліджуваних осіб. Однак, цей ефект був менш вираженим у групі пацієнтів у лікарні та людей після COVID-19 порівняно з третьою групою.

Таким чином, можна зробити висновок, що запах ізоамілацетат має вплив на активність мозкової діяльності, а саме - на утворення більшої кількості зв'язків, а також домінування альфа- та бета-ритмів. Однак, цей ефект може бути менш вираженим у пацієнтів у лікарні та людей після COVID-19, що може бути пов'язано зі змінами в нейрофізіологічній активності змішаного шляху сприяння подразників мозком (трійчастий й ольфакторний нерви) після захворювання.

Детальний аналіз альфа-, бета- та тета-ритмів показав наступне.

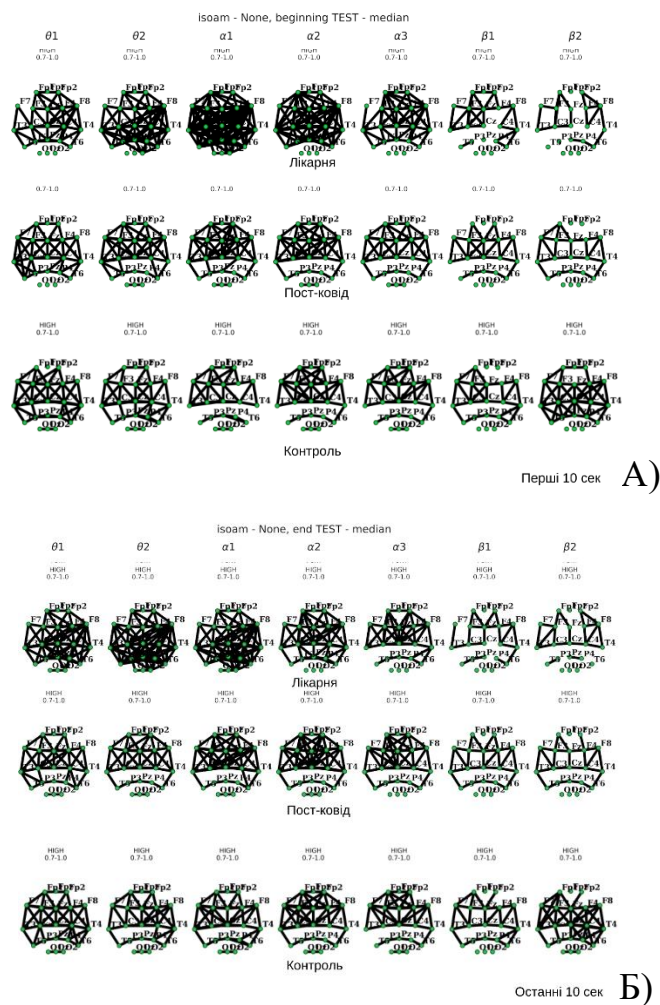
При аналізі альфа-ритму можна побачити абсолютно різні картини у кожної з груп, проте як і завжди група із досліджуваними у пост-ковідному стані є чимось схожим на проміжну ланку між реакцією хворих і гострому стані та контрольної групи. Група у стані загострення демонструє великий рівень інтенсивності на рівні альфа-1 ритму, що може свідчити про сильні відчуття, що призводять до легкого стану релаксації, проте оскільки у них альфа-2 ритм має високу інтенсивність це може казати про етап вирішення

когнітивних задач [50]. Тоді як у контрольної групи теж помітна реакція як релаксації, так і залучення до вирішення задач, проте альфа-ритми мають набагато меншу інтенсивність, що каже про те, що група хворих з лікарні витрачає дуже багато емоційних сил на вирішення проблеми через такі аспекти як погану чутливість до запахів, погіршення таких когнітивних процесів як увага, пам'ять, візуально-просторова обробка інформації.

Аналізуючи бета-ритм можна побачити, що кожна група досліджуваних реагує по-різному на подразник у вигляді ізоамілацетату. Тоді як у групи у гострому стані перебігу хвороби під кінець експозиції запаху фіксується втрата зв'язків між деякими ділянками мозку, особливо це помітно дивлячись на відведення Fp1 та Fp2 (див. рис. 3.5). Відсутність зв'язку між відведеннями Fp1 і Fp2 під час запису когерентності ЕЕГ людини може свідчити про порушення функціональних зв'язків між передніми відділами кори головного мозку. Зазвичай ці відведення відображають активність у передній корі головного мозку, включаючи надскроневу ділянку та лобові частки. Відсутність зв'язків між цими відведеннями може вказувати на порушення функціональних зв'язків між передніми відділами кори, що може бути пов'язано з різними станами, включаючи неврологічні розлади, психічні розлади, стрес, втому та інші фактори. Контрольна група демонструє посилене формування зв'язків протягом всього часу експозиції запаху, із переважанням активності бета-2 ритму (див. рис. 3.5 А), що може свідчити про обробку інформації у відповідь на подразнення. Зазвичай цей ритм пов'язаний із високою активністю кори мозку і посиленням таких когнітивних функцій як увага, концентрація та сприйняття.

Тета-ритм також називають ритмом стресу чи напруження, тому під час сприйняття нового подразника він показує не тільки те, що йде активний пошук запаху, а також може свідчити про збільшення уваги та загальної зосередженості на запаху. Можна помітити, що цей діапазон є майже аналогічним у двох групах: контрольної та людей у пост-ковідному

стані, тоді як досліджувані із лікарні у гострому стані мають дещо змінену картину. Видно, що хворі намагаються не тільки краще розпізнати запах, а і проаналізувати його та спробувати віднайти його в пам'яті, щоб дати назву. Протягом всього часу (як перші, так і останні 10 секунд) - хворі у гострому стані зосереджені на запаху і через погіршену нюхову чутливість, їм набагато важче згадати його.



3.3.2. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при сприйнятті ізоамілацетату

Розглядаючи потужність можна побачити, що контрольна група як і при сприйнятті інших запахів стабільно демонструє активність у потиличній ділянці кори головного мозку. Проте результати групи у гострому та групи у пост-COVID станах дещо відрізняються. Так, у першої з них чітко простежується підвищена активність тім'яної частки за альфа-3 ритму, а також загальна активність всіх ділянок у підсиленому форматі при бета-1 ритмі (див. рис. 3.6 А). Це може свідчити про загальний стан концентрації та когнітивними функціями. Тоді як у другої групи ми бачимо схожу картину, як і у контрольної групи – підсилений альфа ритм, проте у пост-COVID групи більш потужний саме альфа-3 діапазон із потиличної активністю (див. рис. 3.6 Б). Це каже про задіяння пам'яті, спогадів, що пов'язані із даним запахом та високою концентрацією на задачі.

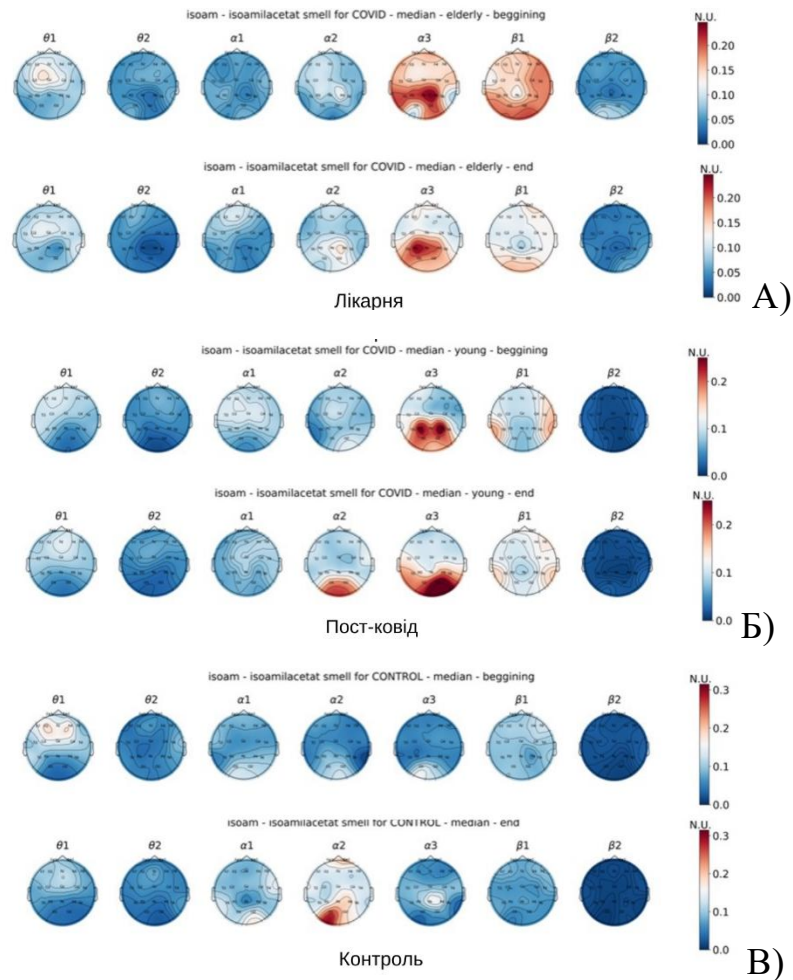


Рис. 3.6. Спектральна щільність потужності при сприйнятті ізоамілацетату: групи у гострому стані в лікарні (А), групи у пост-COVID стані (Б) та контрольної групи (В)

3.4. Аналіз параметрів ЕЕГ при сприйнятті «запаху» дистильованої ВОДИ

3.4.1. Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при подразненні аміаком

Електроенцефалограма показує такі результати: група у гострому стані в лікарні має посилену електричну активність головного мозку. Група з людьми у пост-COVID стані, виявляє зниження активності в лобовій

ділянці та підвищене формування кількості зв'язків у задній ділянці мозку. Контрольна група виявила знижену кількість формування зв'язків у лобовій та тім'яній ділянках та збільшену активність у задній корі головного мозку.

Лобова і тім'яна кора часто працюють разом для підтримки різних когнітивних процесів, включаючи увагу, робочу пам'ять, прийняття рішень, моторне планування і контроль, а також когнітивну гнучкість [35]. Тім'яна кора надає інформацію про просторові та часові аспекти навколишнього середовища, тоді як лобова кора бере участь у виконавчих функціях, таких як планування, прийняття рішень та когнітивна гнучкість. Ці ділянки взаємодіють і координують свою роботу з іншими ділянками мозку для підтримки складних когнітивних процесів.

Оскільки аміак викликає подразнення безпосередньо трійчасного нерву, єдиною спільною реакцією на нього є механічний захист. Картина кожної групи під час перших та останніх 10 секунд при аналізуванні альфа-діапазонів майже не змінюється (рис. 3.7. А, Б), проте не дивлячись на це, є різниця між групами у сприйнятті цього запаху [55]. Хворі з лікарні мають дещо схожу картину на пост-ковідних хворих та контрольну групу, проте інтенсивність формування зв'язків між ділянками кори головного мозку є значно більшою із переважанням альфа-1 ритму як на перших, так і на останніх 10 секундах.

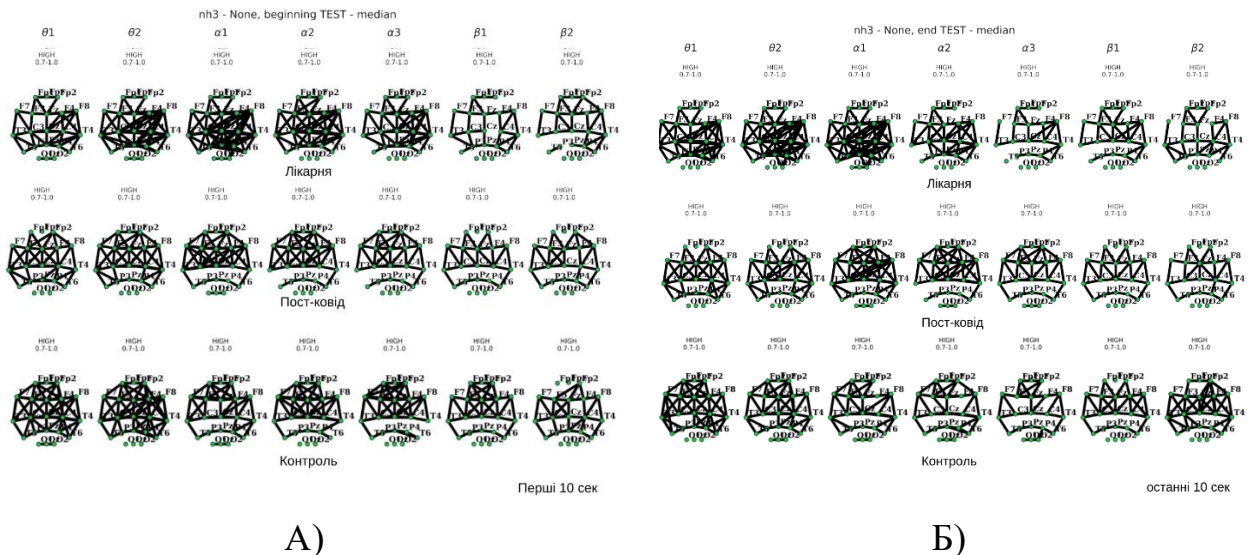


Рис. 3.7. Когерентний аналіз ЕЕГ сигналів при подразненні аміаком при перших 10 секундах (А) та останніх 10 секундах (Б) запису ЕЕГ

Аналізуючи бета-діапазон трьох груп досліджуваних можна зробити висновок, що контрольна група демонструє яскраву реакцію на подразник із усвідомленням того, що це за запах, тоді як група досліджуваних у гострій стадії перебігу хвороби немає особливої реакції із виявленням що це за запах. Також група із гостро-хворими піддослідними демонструє реакції неусвідомлення запаху, тоді як контрольна група розуміє що це за подразник і показує яскраву емоційну картину (див. рис. 3.7). Це може відбуватися через повну чи часткову втрату нюху людьми, що хворіють на коронавірус.

Можна побачити, що аміак є сильним подразником, проте він не викликає реакцію спроби знайти, що це за запах. При аналізі тета діапазонів спостерігається дещо спільне у реакціях трьох груп - у них не відбувається сильної активації структур мозку, що залучені у пам'ять. Картина груп контролю та досліджуваних у пост-ковідному синдромі майже збігається, проте група досліджуваних з лікарні має трохи іншу реакції і можна зробити висновок, що може вони і не згадують запах, проте сильно зосереджені на його розпізнаванні. Протягом перших та останніх 10 секунд можна сказати, що реакція досліджуваних з трьох груп майже не

змінювалася, проте у контрольній групі через відсутність пошкодження нюхового епітелію і кращої можливості розрізнити запахи, що можна було помітити під час реакції пошуку запаху на перших 10 секундах.

3.4.2 Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при подразненні аміаком

Аналізуючи потужність (рис. 3.8) можна помітити, що хворих в гострій фазі перебігу хвороби є посилення у бета-1 ритмі із залученням двох півкуль у пацієнтів у гострій фазі ковід. Активація двох півкуль скоріше за все каже про перевантаженість системи інформаційної обробки мозку та втому та перевантаження [47]. Бета-1 ритм також пов'язаний зі стресом та тривогою, що може відображати емоційний стан хворих. Дослідження свідчать про вплив COVID-19 на функціонування мозку, зокрема на зміни у роботі певних частин головного мозку, які можуть пояснити різні симптоми та наслідки захворювання.

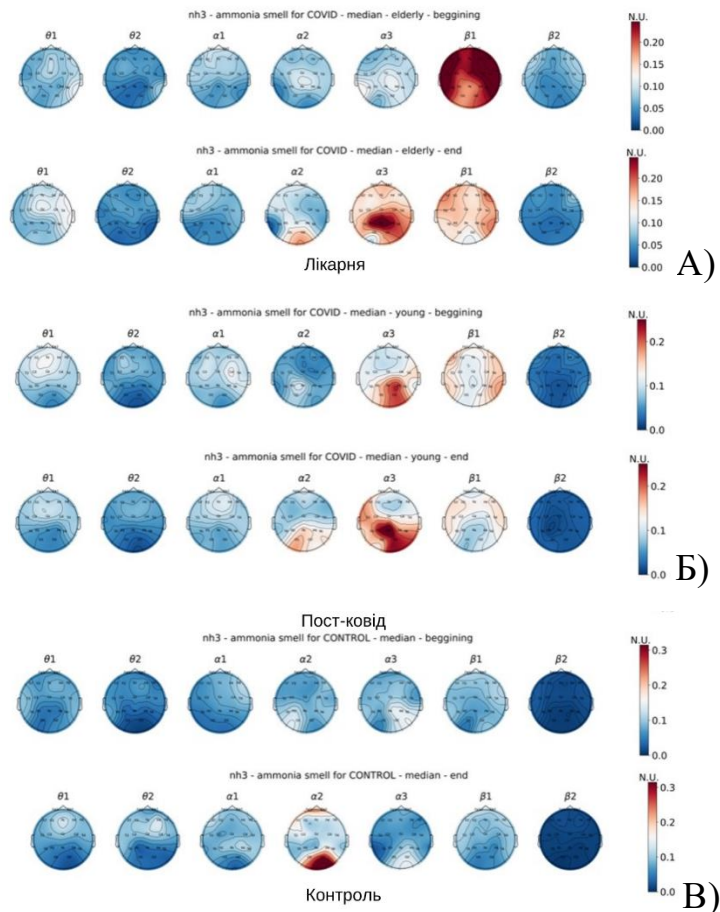


Рис. 3.8. Спектральна щільність потужності при подразненні аміаком: групи у гострому стані в лікарні (А), групи у пост-COVID стані (Б) та контрольної групи (В)

Додатково, активність виявили в потиличній ділянці мозку, де знаходяться нейрони, які обробляють запахи та можуть інтегруватися з іншими типами сенсорної інформації. Дослідження підтверджують можливий вплив запаху NH₃ на електричну активність мозку, а також різницю в електричній активності між пацієнтами з пост-COVID станом та здоровими людьми [56]. Однак, необхідно провести подальші дослідження, щоб встановити точні причини виявлених різниць. В інших групах спостерігалася активність у потиличній ділянці мозку, тому що там знаходяться нейрони, які активуються і де відбувається перша стадія обробки запахів, а саме – у задньому висхідному відрізку, задній медіальній зоні та надпотиличному висхідному відрізку.

Це може включати інтеграцію запахової інформації з іншими типами сенсорної інформації, такими як зорова та слухова. Далі інформація про запах передається до інших частин мозку для подальшої обробки і аналізу.

Можна зробити висновок, що реакція на запах NH₃ може мати вплив на електричну активність мозку. Люди з пост-COVID станом можуть мати відмінності в електричній активності мозку порівняно з контрольною групою та здоровими людьми. Однак, необхідно провести додаткові дослідження, щоб отримати більш детальні результати та встановити точні причини виявлених різниць в електричній активності мозку.

3.5 Аналіз параметрів ЕЕГ при сприйнятті «запаху» дистильованої води

3.5.1 Дослідження когерентності ЕЕГ сигналів при сприйманні «запаху» ефірної олії сосни

Група пацієнтів із захворюванням COVID-19, які перебували у гострому стані в лікарні, мали підвищену активність сенсорної кори головного мозку та низьку активність зв'язків між лівою та правою півкулями. Це може свідчити про порушення функціонування відділів головного мозку, відповідальних за розпізнавання та обробку інформації зі змістом. Група із пост-COVID станом також мала підвищену активність сенсорної кори, але не спостерігалася значних відхилень в роботі між півкулями (див. рис. 3.9 А,Б). Це може свідчити про збереження функцій головного мозку, пов'язаних із розпізнаванням інформації, проте можливі порушення у її обробці та інтеграції. Тоді як контрольна група демонструє активність, що може називатися нормою.

Детальний аналіз діапазонів показує, що групи мають різні реакції залежно від стану хвороби.

Аналізуючи альфа-діапазон можна побачити як відрізняється реакція у групи хворих у гострому стані та контрольної і групи у пост-ковідному стані. Група в загостренні має чітку картину переходу інтенсивності від альфа-1 ритму до альфа-2, що може свідчити про початкову реакцію розслаблення із переходом на концентрацію та зосередженість на запахи. Підсилення альфа-3 у цієї групи протягом останніх 10 секунд каже про посилення семантичної пам'яті, тобто загальних знань про світ, відомості про слова, запахи, факти і їх відношення між собою, та запровадження когнітивних функцій головного мозку.

Також переглядаючи результати когерентності контрольної групи можна зробити висновок, що реакція на подразник є швидкою, проте досить швидко все повертається в нормальний стан. Інтенсивність реакції може казати про стан спокою, розслаблення від дії подразнику у вигляді ефірної олії сосни.

Бета-діапазон у контрольній групі є схожим на результати при сприйнятті інших запахів, проте при дослідженні на подразник у вигляді ефірної олії сосни, у них йде посилене пригадування спогадів, аналіз на те, що це за подразник, а також посиленою увагою. Група у пост-коронавірусному стані демонструє реакцію схожу на ту, що має контрольна група, проте інтенсивність утворення зв'язків набагато менша (див. рис. 3.9). Тоді як група у загостренні перебігу хвороби демонструє понижено інтенсивність формування зв'язків між ділянками кори головного мозку, а також можна помітити, що деякі ділянки взагалі не контактують між собою. Можна зробити висновок, що група у стані загострення демонструє ситуацію із загальним пригніченням когнітивних функцій таких як увага, сприйняття, мислення і пам'ять. Це може бути пов'язано з тим, що обробка запахів відбувається на нижчому рівні, ніж інші когнітивні функції, і вимагає меншого залучення вищих рівнів кори головного мозку. Можливо також, що пошук сенсу в запахах вимагає більшої активності в ділянках мозку, відповідальних за емоційну обробку та реакцію на подразники.

При аналізі тета-ритмів можна побачити, що реакція трьох груп на ефірну олію сосни абсолютно відрізняється від минулих реакцій. У пост-ковідної та контрольної груп знову схожі картини когерентності ЕЕГ, проте у першій переважає середньолобовий тета-ритм, що може бути ознакою збільшення складності задачі аналізу запаху, порівняно із іншими, а також переваги функції префронтальної кори під час дії подразника. Активація префронтальної кори на ЕЕГ може вказувати на вищий рівень когнітивних процесів, пов'язаних з плануванням, прийняттям рішень, пам'яттю та іншими вищими функціями мозку. Префронтальна кора – це частина мозку, що відповідає за контроль когнітивних функцій і взаємодію з різними відділами мозку.

Тоді як у контрольної групи переважає активація потиличної кори. Під час сприйняття запахів це може свідчити про залучення зорової пам'яті до обробки нюхової інформації. Ця кора в першу чергу пов'язана з візуальною обробкою, але вона також відіграє роль у формуванні пам'яті.

У досліджуваних із лікарні реакція на подразник є набагато більш сильною, можна сказати про сильну концентрацію на розпізнанні запаху, спробах згадати, що це таке, а також пошук асоціацій. Цікаво, що на останніх 10 секундах яскраво видно зміщення активності у праву півкулю із переважанням задіяння лобної та тім'яної кори головного мозку. Є декілька можливих пояснень. Це може бути прикладом залучення правої півкулі із виконанням реакцій просторової уяви, робочої пам'яті та уявних образів, оскільки ця півкуля більше задіяна в обробці просторової інформації та візуальних образів, а також у збереженні та маніпулюванні інформацією в робочій пам'яті. Друге можливе пояснення полягає в тому, що зміщення активності в праву півкулю може відображати реакцію на емоційні або афективні стимули, що викликає ефірна олія сосни, оскільки ця півкуля також більше задіяна в обробці емоційної інформації та регулюванні емоційних реакцій.

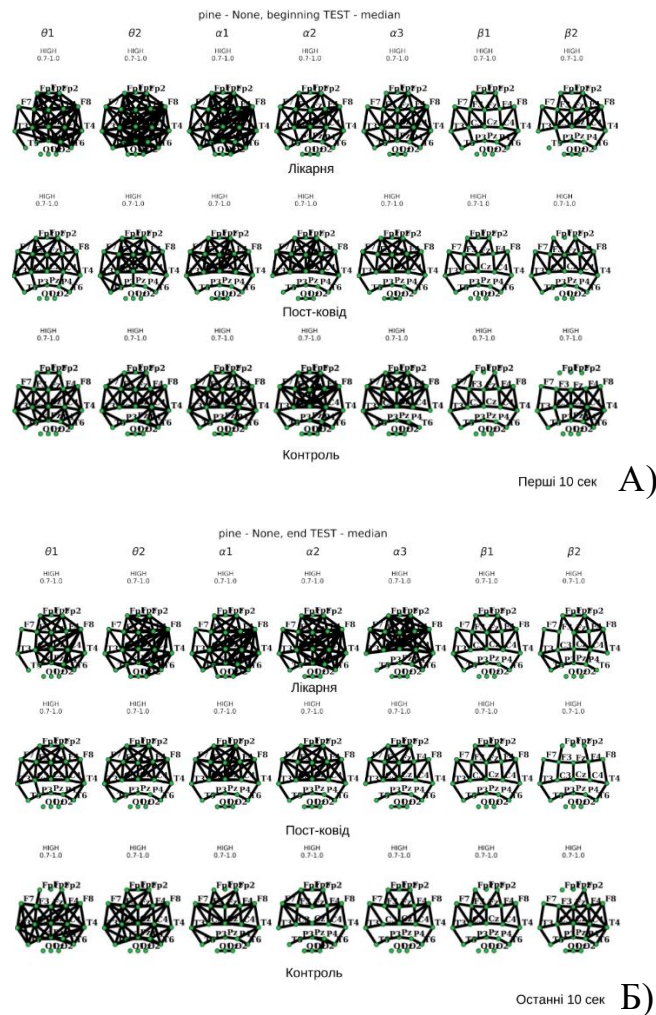


Рис. 3.9. Спектральна щільність потужності при сприйнятті ефірної олії сосни: групи у гострому стані в лікарні (А), групи у пост-COVID стані (Б) та контрольної групи (В)

3.5.2 Дослідження топокарт спектральної щільності потужності при сприйнятті «запаху» ефірної олії сосни

При аналізі потужності (рис. 3.10), можна побачити, що реакція на соснову ефірну олію є максимальною наближеною до реакції під час сприйняття ізоамілацетату, що пояснюється тим, що обидва запахи є знайомими для досліджуваних, а також викликають певні спогади чи асоціації, про це свідчить висока потужність тим'яних зон у контрольній та

пост-COVID груп (рис 3.10 Б, В). Тоді як група з лікарні демонструє підвищені альфа- та бета-діапазони, що каже про загальний стан втоми, перевантаження нервової системи (див. рис. 3.10 А). Посилена активацію тім'яної ділянки відбувається через посилення функцій пам'яті, а підвищена потужність у скроневих ділянках обох півкуль головного мозку каже про емоційну залученість під час пригадування запаху, а також про загальне погане його відчуття через гіпосмію.

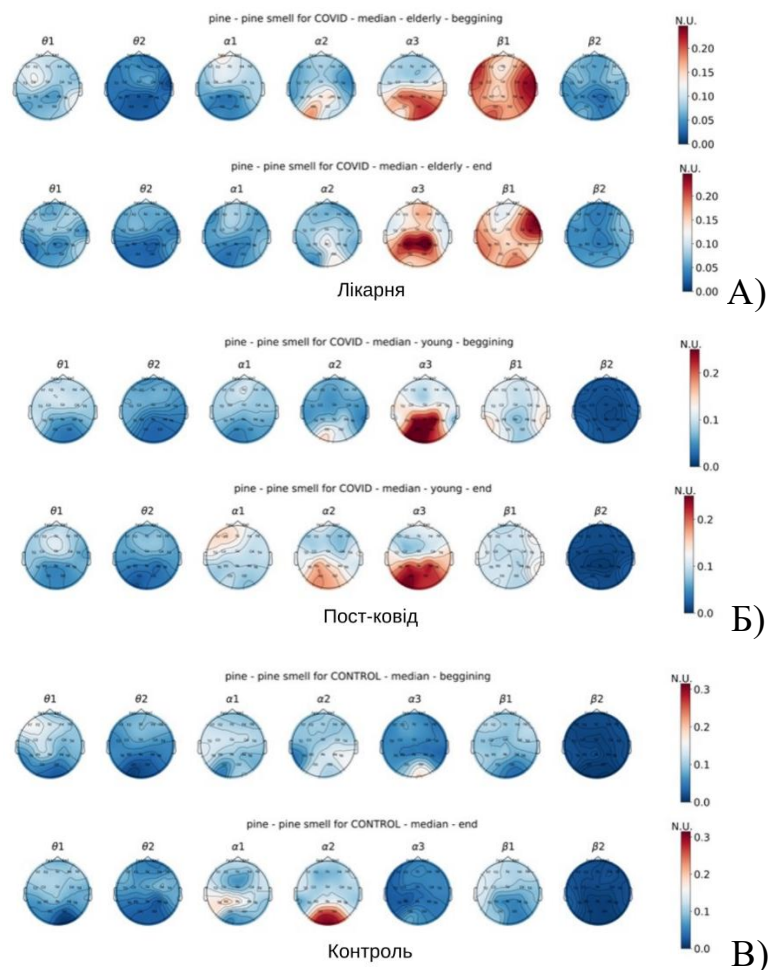


Рис. 3.10. Спектральна щільність потужності при сприйнятті запаху ефірної олії сосни: групи у гострому стані в лікарні (А), групи у пост-COVID стані (Б) та контрольної групи (В)

3.6 Заключення

Аналіз результатів дослідження при реєстрації ЕЕГ та топокарт спектральної щільності потужності 3 груп людей – контрольної, людей у пост-COVID стані та пацієнтів у гострому стані в лікарні, при сприйнятті таких запахів як дистильована вода, - відсутність запаху; аміак, що є тригемінальним подразником; ефірна олія сосни, що є багатокомпонентним запахом та ізоамілацетат – ароматичний ефір, виключно нюховий подразник з нейтральною емоційною валентністю.

При сприйнятті нейтрального подразника у вигляді дистильованої води можна помітити, що контрольна група і люди у пост-COVID стані не демонструють значних змін у когерентності, загальна локалізація утворення сигналів припадає на лобову частку, що каже про загальний стан зосередженості, уваги при виконанні когнітивних задач. Тоді як група людей у гострому стані демонструє посилене формування зв'язків по всій корі головного мозку і з переважанням альфа-ритмів, такий стан свідчить про загальну перевантаженість нервової системи та концентрацію на подразнику. Дослідження топокарт спектральної щільності потужності під час сприйняття «запаху» дистильованої води доповнюють результати після аналізу ЕЕГ трьох груп. Проте група з лікарні демонструє найбільш посилену потужність у бета-діапазоні, що підтверджує те, що люди в стані загострення мають погіршені когнітивні навички і завдання, що у здоровому стані є простими, видаються для них важкими, що легко перевантажують нервову систему.

Результати дослідження когерентності ЕЕГ сигналів та топокарт спектральної щільності потужності при сприйманні запаху ізоамілацетату демонструють, що ізоамілацетат є чинником, що викликає пригадування асоціацій, що пов'язані з ним. Також результати досліджень підтверджують загальні відомості про те, що ізоамілацетат посилює активність коркових структур мозку, зокрема, префронтальної кори, яка

відповідає за прийняття рішень, залучення емоцій у спогади та концентрації на поставленій задачі [54]. Саме посилену активність префронтальної кори демонструє група у пост-COVID стані. Група хворих у гострому стані перебігу хвороби мала підвищену активність тета- та альфа3- діапазонів, що свідчить про стан стресу, збільшення уваги та загальної зосередженості на процесі перцепції. Також можна сказати, що хворі намагаються віднайти запах у пам'яті, щоб зрозуміти що вони аналізують, проте погіршена нюхова чутливість призводить до того, що вони не можуть повноцінно проаналізувати запах. Топокарти спектральної щільності підтверджують результати аналізу когерентності EEG сигналів кори головного мозку у хворих у гострому стані, що мають загальний стан високого рівня концентрації, тоді як контрольна група та група у пост-COVID стані із найвищою потужністю у потиличній частині демонструють залучення спогадів та пам'яті.

Дослідження когерентності EEG сигналів при подразненні аміаком мають дещо інші результати, ніж під час стимуляції іншими групами стимулів оскільки аміак є тригемінальним подразником сильної дії, що безпосередньо подразнює трійчасний нерв. Результати дослідження показують, що аміак впливає на зміни в електричній активності мозку, зокрема збільшенні амплітуди альфа3- діапазону і суттєва перебудова топографії бета-ритмів. Група хворих у гострому стані, що знаходились в лікарні, характеризувалась також посиленням тета-діапазон, що каже про певне когнітивне напруження. Це підтверджує, що вірус SARS-CoV-2 впливає не тільки на загальне погіршення стану та на розвиток нюхової дисфункції, а і на значне враження нервової системи, що призводить до загального погіршення когнітивних функцій людини [56]. Проте через гіпосмію ця група погано відчувала запахи і саме через це не демонструє емоційну реактивність в оцінці, що спостерігалось в контрольній групі. На топокартах спектральної потужності видно, що група у лікарні мала найбільш високу потужність у бета-1 та альфа - 3діапазоні із залученням

двох півкуль головного мозку, що каже про перевантаженість системи інформаційної обробки та втому.

Результати аналізу дослідження когерентності ЕЕГ сигналів та топокарт спектральної потужності при аналізі ефірної олії сосни підтверджують результати досліджень вчених, що показують вплив цього аромату на стан заспокоєння, пригадування цього запаху через його відомість, а також на когнітивну концентрацію [56]. У групи в пост-COVID стані та контрольної групи реакції є схожими, проте у першої можна помітити переважну активність середньолобовового тета-ритму, що може свідчити про складність аналізу даного запаху. Також у контрольної групи є посилена активація потиличної кори головного мозку, що свідчить про залучення зорової пам'яті під час обробки нюхової інформації. Група з лікарні можна відмітити посилену реакцію на цей запах із наступним його аналізом, також на останніх 10 секундах запису ЕЕГ можна помітити перехід активного формування зв'язків у праву півкулю головного мозку, що каже про задіяність просторової уваги та емоційну реакцію на подразник.

Топокарти спектральної щільності потужності мають схожі результати, проте під час їх аналізу можна помітити, що контрольна група має відмінні від інших результати. У цієї групи не відбувається занадто високої зміни активності головного мозку, як у групі в лікарні. Проте всі три групи мали схожу реакцію у вигляді посилення потужності ЕЕГ потиличної частки ГМ.

Варто зазначити, що є зв'язок між нюховою дисфункцією при захворюванні на COVID-19 та хворобою Альцгеймера. Оскільки при розвитку цього нейродегенеративного захворювання нюхову дисфункцію вважають прекогнітивним біомаркером. На ранніх стадіях розвитку хвороби пацієнти із хворобою Альцгеймера мають не тільки нюхову дисфункцію, а і повну чи часткову втрату нюхової пам'яті. Схожі симптоми мають хворі на COVID-19, що перебувають у гострій фазі, такі

схожі картини можуть свідчити про можливі ризики розвитку деменцій у людей, які перехворіли на коронавірус. Втрату функцій ідентифікації запаху пов'язують із розвитком нейродегенеративних захворювань, що мають основні ознаки погіршення когнітивних функцій. Схожі симптоми мають хворі на COVID-19, що перебувають у гострій фазі, такі схожі картини можуть свідчити про можливі ризики розвитку деменцій у людей, які перехворіли на коронавірус.

ВИСНОВКИ

Робота присвячена аналізу нейродинаміки параметрів ЕЕГ (спектральної потужності та когерентних зв'язків) за умов нюхової активації у трьох груп – контрольної із здоровими особами, пацієнтами у гострій фазі захворювання та людьми у пост-ковідному стані.

1. Аналіз топокарт спектральної потужності ЕЕГ при сприйнятті запахів доповнює аналіз когерентності і показує, що хворі мають загальну перевантаженість нервової системи із швидкою втомою та посиленою концентрацією на стимулах. Контрольна група та група у пост-COVID стані не демонстрували такі результати, проте група у ЕЕГ пост-COVID стані помічено загальну втому та пригнічений стан.
2. Результат аналізу відмінностей в активності головного мозку та порівняльний аналіз реагування показує, що реагування на подразник та активність головного мозку пост-ковідної групи є максимально наближеними до контрольної групи, проте у них спостерігається знижена чутливість до подразників. Група людей у гострому стані демонструє знижені когнітивні навички і проблеми із пам'яттю та асоціаціями.
3. Аналіз особливостей ЕЕГ реагування обстежуваних груп на подразники нюхового, тригемінального та змішаного типу показав, що реагування групами на подразник змішаного типу – ефірну олію сосни, впливає на активне формування зв'язків у потиличній корі головного мозку, що свідчить про залучення зорової пам'яті під час обробки нюхової інформації, проте хворі у гострому стані мають загальну активацію всіх частин кори із переходом у праву півкулю, що свідчить про задіяність просторової уваги. Вплив тригемінального подразника – аміаку показує, що контрольна та пост-ковідна група реагують на нього емоційно, із високими

показниками тета-діапазону, що каже про задіяння пам'яті у реакцію, тоді як група з лікарні демонструє активність всіх ділянок кори головного мозку із загальною зосередженістю на поставленій задачі. Подразник нюхового типу – ізоамілацетат також залучає пам'ять у реакцію обстежуваних, що показують концентрацію, залучення пам'яті та спогадів, що пов'язані із цим запахом.

4. Отже, група у гострому стані перебігу хвороби демонструє загальне погіршення когнітивних функцій, тоді як пост-ковідна група є наближеною за своєю реакцією на подразники до контрольної групи, проте обстежувані у цьому стані все ще демонструють загальну втому і погіршене реагування на подразники. Також варто зазначити, що нюхова дисфункція під час захворювання може мати набагато більші наслідки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. French, J., Brodie, M. and Caraballo, R. (2020). Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology*, 94 (23), pp. 1032–1037.
2. Huang, C., Wang, Y. and Li, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), pp. 497-506.
3. Koyuncu, O., Hogue, I. and Enquist, L. (2013). Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*, 13, pp. 379–393.
4. Englund, J., Feuchtinger, T. and Ljungman, P. (2011). Viral infections in immunocompromised patients. *Biol Blood Marrow Transplantation*, 17, pp. 2-5.
5. Tregoning, J. and Schwarze, J. (2010). Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical Microbiology Reviews*, 23, pp. 74–98.
6. Saitgareeva, A., Bulygin, K., Gareev, I., Beylerli, O. and Akhmadeeva, L. (2020). The role of microglia in the development of neurodegeneration. *Journal of Neurology and Neurobiology*, 6(4), pp. 26-30.
7. von Bernhardi, R. (2007). Glial cell dysregulation: a new perspective on Alzheimer Disease. *Neurotoxicity Research*, 12, pp. 215-232.
8. Nakajima, K., Tohyama, Y., Kohsaka, S. and Kurihara, T. (2001). Ability of rat microglia to uptake extracellular glutamate. *Neuroscience Letters*, 307, pp.171-174.
9. Wang, T., Town, T., Alexopoulou, L., Anderson, J., Fikrig, E. and Flavell, R. (2004). Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nature Medicine*, 10, pp. 1366-1373.
10. Boulanger, L. (2009). Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron*, 64, pp. 93-109.

11. Deleidi, M., Hallett, P., Koprach, J., Chung, C. and Isacson, O. (2010). The Toll-like receptor-3 agonist polyinosinic: polycytidylic acid triggers nigrostriatal dopaminergic degeneration. *Journal of Neuroscience*, 30, pp. 16091-16101.
12. Goenka, A., Michael, B., Ledger, E., Hart, I., Absoud, M., Chow, G. and Kneen, R. (2014). Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: Results of a national British surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 58, pp. 775-784.
13. Paksu, M., Aslan, K., Kendirli, T., Akyildiz, B., Yener, N., Yildizdas, R. and Tasdemir, H. (2018). Neuroinfluenza: Evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study). *Child's Nervous System*, 34, pp. 335-347.
14. Jang, H., Boltz, D., Sturm-Ramirez, K., Shepherd, K., Jiao, Y., Webster, R. and Smeyne, R. J. (2009). Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, pp. 14063–14068.
15. King, A., Adams, M., Carstens, E., and Lefkowitz, E. (2012). *Classification and nomenclature of viruses. In Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier: San Diego.
16. Ksiazek, T., Erdman, D., Goldsmith, C., Zaki, S., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J., Lim, W., Rollin, P., Dowell, S., Ling, A., Humphrey, C., Shieh, W., Guarner, J., Paddock, C., Rota, P., Fields, B., DeRisi, J., Yang, J., Cox, N., Hughes, J., LeDuc, J., Bellini, W., Anderson, L. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), pp. 1953–1966.
17. World Health Organization (2020). *Novel coronavirus – China*. [online] Available at: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> [Accessed 19 Jan. 2020].

18. Gerna, G., Passarani, N., Battaglia, M. and Rondanelli, E. (1985). Human enteric coronaviruses: antigenic relatedness to human coronavirus OC43 and possible etiologic role in viral gastroenteritis. *The Journal of Infectious Diseases*, 151, pp. 796-803.
19. Lau, K.K., Yu, W.C., Chu, C.M., Lau, S.T., Sheng, B. and Yuen, K.Y. (2004). Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 10(2), pp. 342-344.
20. Moriguchi, T. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, pp. 55-58.
21. Altwairqi, R., Aljuaid, S. and Alqahtani, A. (2020). Effect of tonsillectomy on humeral and cellular immunity: a systematic review of published studies from 2009 to 2019. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(1), pp. 1-7.
22. Olender, T., Keydar, I., Pinto, J., Tatarsky, P., Alkelai, A., Chien, M-S., Fishilevich, S., Restrepo, D., Matsunami, H., Gilad, Y. and Lancet, D. (2016). The human olfactory transcriptome. *BMC Genomics*, 17, p. 619.
23. Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S. and Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*, [online]. Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187> [Accessed 31 Mar. 2020].
24. Yang, J. (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, pp. 91-95.
25. Guo, J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of the American Heart Association*, 9(7), pp. 621.

26. Cusick, M., Libbey, J., and Fujinami, R. (2013). Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Current Opinion in Rheumatology*, 25, 496-501.
27. Burks, J., DeVald, B., Jankovsky, L. and Gerdes, J. (1980). Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science*, 209, pp. 933-934.
28. Arbour, N., Day, R., Newcombe, J. and Talbot, P. (2000). Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of virology*, 74(19), pp. 8913-8921.
29. Oleszak, E., Chang, J., Friedman, H., Katsetos, C. and Platsoucas, C. (2004). Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. *Journal of Clinical Microbiology*.17(1), pp. 174–207.
30. Kesebir, S. and Yosmaoğlu, A. (2018). QEEG in affective disorder: About to be a biomarker, endophenotype and predictor of treatment response. *Heliyon*, 4(11), pp. 68.
31. Weber, T. and Major, E. (1997). Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. *Intervirolgy*, 40, pp. 98–111.
32. Lane, T., Asensio, V., Yu, N., Paoletti, A., Campbell, I., Buchmeier, M. (1998). Dynamic regulation of α - and β -chemokine expression in the central nervous system during mouse hepatitis virus-induced demyelinating disease. *The Journal of Immunology*, 160, pp. 970–978.
33. Roberts, M. (2005). AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: current management strategies. *CNS Drugs*,19(8), pp. 671–682.
34. Gonzalez-Scarano, F. and Baltuch, G. (1999). Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annual Review of Neuroscience*, 22, pp. 219–240.
35. Byrne, M. and Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, pp. 11-200.

36. Mak, I., Chu, C., Pan, P., Yiu, M. And Chan, V. (2009). Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *General Hospital Psychiatry*, 31(4), pp. 318–326.
37. Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D., Rojas, M., Rodríguez, Y., Gallo, J. and Salazar-Uribe, J. (2021). COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients. *Journal of Autoimmunity*, 118, pp. 102.
38. Borkowski P. (2017). EEG and QEEG Atlas. *Biomed Neurotechnologie*, 2017, pp. 13–264.
39. Barry C., Sidoti, C., Briggs, S., Reiter, S. and Lindsey, R. (2017). Adolescent social media use and mental health from adolescent and parent perspectives. *Journal of Adolescence*, 61, pp. 1–11.
40. Lai, C., Shih, T., Ko, W., Tang, H. and Hsueh, P. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV- 2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, pp. 105924.
41. Day, M. (2020). Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ*, 369, pp. 137.
42. Galanopoulou, A., Ferastraoaru, V., Correa, D., Cherian, K., Duberstein, S., Gursky, J., Hanumanthu, R., Hung, C., Molinero, I. and Khodakivska, O. (2020). EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open*, 5, pp. 314–324.
43. Koutroumanidis, M., Gratwicke, J., Sharma, S., Whelan, A., Tan, S. and Glover G. (2021) Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*, 132, pp. 218–225.
44. Hoffart, A., Johnson, S., Ebrahimi, O. (2020). Loneliness and social distancing during the COVID-19 pandemic: risk factors and associations with psychopathology. *Frontiers in Psychiatry*, 11, pp. 589.

45. Asmundson, G., Paluszek, M., Landry, C., Rachor, G., McKay, D. and Taylor, S. (2020). Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? *Journal Anxiety Disorders*, 74, pp. 102.
46. Taylor, S., Landry, C., Paluszek, M., Fergus, T., McKay, D. and Asmundson, G. (2020). Development and initial validation of the COVID stress scales. *Journal Anxiety Disord*, 72, pp. 102-132.
47. Flamand, M., Perron, A., Buron, Y. and Szurhaj, W. (2021). Pay more attention to EEG in COVID-19 pandemic. *Clinical Neurophysiology*, 131, pp. 2062–2064.
48. Woo, M., Malsy, J., Pöttgen, J., Zai, S., Ufer, F. and Hadjilaou, A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(3), pp. 451-472.
49. Coolen, T., Lolli, V., Sadeghi, N., Rovai, A., Trotta, N. and Taccone F. (2020). Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology*, 95 (14).
50. Murray, R., Brown, B., Brian, D. and Cabirac, G. (1992). Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Neurology*, 31, pp.525-533.
51. Li, Y., Fu, L., Gonzales, D. and Lavi, E. (2004). Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *Journal Virology*, 78, pp.3398-3406.
52. Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K. and Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology*, 29, pp. 693–706.
53. Danbi, J., Byeong, C., Kyung, A. and Juhyun S. (2021). The Cerebral Effect of Ammonia in Brain Aging: Blood-Brain Barrier Breakdown, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), pp. 273.

54. Bessette, K., Nave, A., Caprihan, A. and Stevens, M. (2018). White matter abnormalities in adolescents with major depressive disorder. *Brain Imaging Behaviour*, 8(4), pp. 531-541.

55. Hucke, C., Margret, R., Wascher, E. and Thriel, C. (2023). Trigeminal stimulation is required for neural representations of bimodal odor localization: A time-resolved multivariate EEG and fNIRS study. *NeuroImage*, pp. 269.

56. Ryoko, M., Tamiko, M., Yoshiaki, K., Yoshifumi, M., Koichi, I., Hajime, H. and Tetsuo, K. (2000). Effects of Inhalation of Essential Oils on EEG Activity and Sensory Evaluation. *Journal of Physiological anthropology*, 19(1), pp. 35-42.