

Физиологические исследования

УДК 616.214.8-008.1-072.7(045)

С.П. Кожевников, И.Л. Иванова, К.А. Абдуллина, Н.К. Айрапетян, А.Л. Вахитова, Е.А. Волкова, О.А. Ишильдина, Ю.П. Камашева, И.А. Осипова, А.Р. Фахрtdинова, Р.Ф. Фирстов

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРОВ ЭЭГ-АКТИВНОСТИ У ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 ПРИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

При исследовании амплитудного спектра ЭЭГ у пациентов с диагнозом COVID-19 и в контрольной группе испытуемых при обонятельной стимуляции были выявлены изменения спектральных характеристик. Показано, что для переболевших COVID-19 по сравнению с контролем характерна сниженная амплитуда Δ -ритма, сниженная амплитуда β_1 , рост амплитуды в диапазоне α_1 -, α_2 -ритмов с ярко выраженным акцентом в правой полушарии, а также увеличение амплитуды в β -диапазоне в теменно-затылочной области. Данные изменения могут указывать на увеличение неспецифической функциональной активности коры головного мозга.

Ключевые слова: ЭЭГ, COVID-19, обонятельные пробы, α -ритм, β -ритм, обонятельный нерв, функциональные пробы.

DOI: 10.35634/2412-9518-2023-33-2-151-157

Несмотря на то, что COVID-19 – это в первую очередь респираторное заболевание, у двух третей госпитализированных пациентов (34,6 %) фиксируются неврологические осложнения, включая инсульт, головную боль и судороги, а также нарушение обонятельной чувствительности [1]. Согласно данным литературы, снижение обонятельной чувствительности является одним из специфических и ранних симптомов развития некоторых нейродегенеративных заболеваний [2].

На основании вышеизложенного, цель нашего исследования заключалась в оценке особенностей спектральных характеристик биоэлектрической активности мозга у переболевших COVID-19 и при обонятельной стимуляции в условиях направленного внимания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 15 больных с диагнозом COVID-19, из них 3 мужчин и 12 женщин. Средний возраст обследованных составил 43 года. Так как заболевание протекало в форме, не требовавшей госпитализации, все больные получали симптоматическое лечение на дому. Контрольную группу составили 20 условно здоровых испытуемых аналогичного возраста, не болевших COVID-19.

Для стимуляции обонятельной системы использовали эфирные масла лаванды, гвоздики и камфоры. В качестве контрольного раздражителя использовали дистиллированную воду. По 20 мл соответствующих растворов наносили на полоски фильтровальной бумаги и помещали в пробирки с плотно закрывающейся крышкой. Во время тестирования пробирка располагалась в 3-5 см от лица испытуемых в штативе. Затем в течение 30 секунд испытуемый вдыхал предложенный запах. Далее проводилась вентиляция помещения и тестировался новый обонятельный стимул. По окончании тестирования испытуемые оценивали интенсивность (силу) каждого стимула по 10-балльной шкале.

Восприятие каждого раздражителя сопровождалось записью ЭЭГ. Запись осуществлялась с закрытыми глазами, в положении сидя. Для записи ЭЭГ использовали 21-канальный энцефалограф фирмы Медиком-МТД (Таганрог). Electroды располагались по схеме 10–20 %, эпоха анализа составляла 20 секунд.

При обработке ЭЭГ производилось удаление окуло- и миографических артефактов, а также частотная фильтрация в диапазоне от 0,5 до 45 Гц. Далее строились спектры максимальной амплитуды для каждой пробы с использованием быстрого преобразования Фурье. Ансамбли подаваемых данных сглаживались методом взвешенных скользящих средних (окно Хэмминга). Построение амплитудных спектров производилось в следующих частотных диапазонах: Δ (0,5–4 Гц), θ (4–8 Гц), α_1 (8–9,5 Гц), α_2 (9,5–11 Гц), α_3 (11–13 Гц), β_1 (13–24 Гц), β_2 (24–34 Гц).

При статистической обработке данных ЭЭГ-исследования оценивали достоверность межгрупповых отличий в состоянии покоя, а также при обонятельном тестировании. Поскольку первая обонятельная проба (запах лаванды) более всего активизирует функции внимания и сенсорного восприятия, именно она была выбрана для анализа и последующего представления.

В качестве метода статистического анализа использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения использовали факторы Группа («Г», n=2), Полушарие («П», n=2), Область («О», n=8), а также все их сочетания.

Результаты тестирования обонятельных функций анализировали с использованием критерия Kruskal-Wallis ANOVA & Median test. Вычисления производились в программе SPSS Statistics 23 и Statistica 10.

Исследование проводилось с информированного согласия каждого участника и было одобрено этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии № 634 от 11.12.2018.

Все процедуры, связанные с проведением исследования в группе переболевших COVID-19, проводились в среднем спустя 5 недель после получения отрицательного ПЦР-теста.

Перед обонятельным тестированием в обеих группах проводился опрос с целью исследования субъективной оценки обонятельной чувствительности.

Результаты и их обсуждение

Субъективная оценка переболевшими собственной обонятельной чувствительности показала, что только 40 % отмечают ухудшение обоняния. Тестирование обонятельных функций показало, что для переболевших характерна сниженная обонятельная чувствительность, большинство запахов оцениваются как менее интенсивные. Особенно ярко это проявляется при восприятии хлороформа (рис. 1).

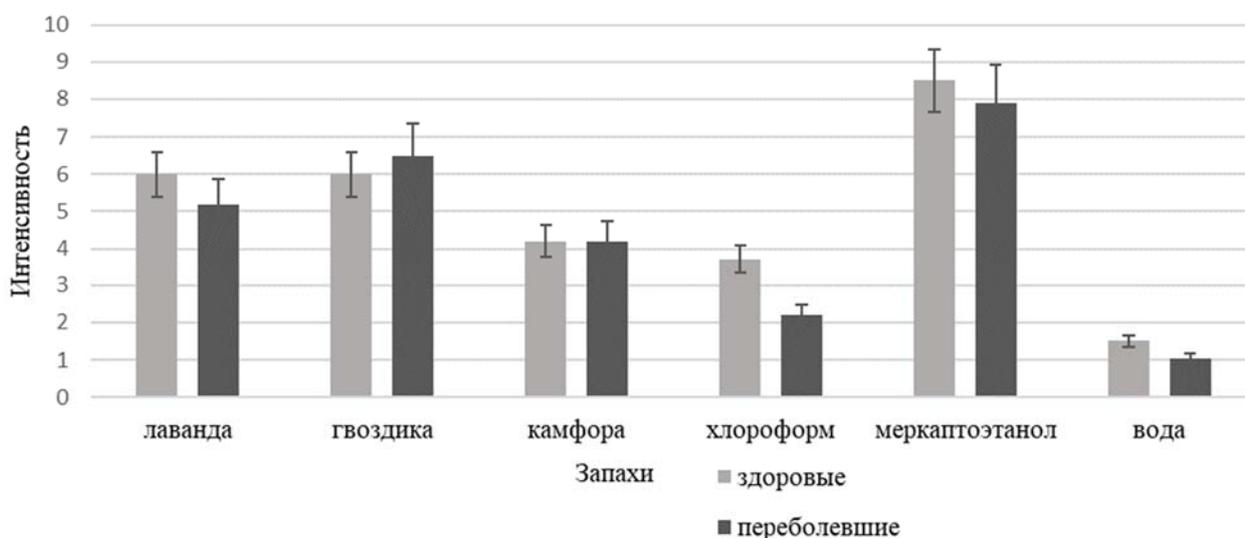


Рис. 1. Оценка интенсивности предложенных одорантов в исследуемых группах

Результаты анализа реакции на контрольный раздражитель (вода) особенно интересны. Испытуемые обеих групп отмечали присутствие слабого запаха, однако его качество определять затруднялись. При этом следует отметить, что фактически обонятельный стимул на данный раздражитель отсутствовал. Данный феномен можно объяснить как когнитивную установку, целью которой является детекция запаха [3]. Несмотря на сниженную обонятельную чувствительность или вовсе ее отсутствие, необходимость оценки стимула приводит к формированию сенсорного прогноза, и, как следствие, испытуемые даже при физическом отсутствии запаха «ощущают» ожидаемый раздражитель.

По данным литературы, нарушения обоняния при COVID-19 связаны с повреждением опорных клеток (клеток, формирующих окружение обонятельного рецептора), которые восстанавливаются к 5 неделе после повреждения, более длительные нарушения связывают с повреждением обонятельного нерва и отсутствием передачи сигнала от рецепторов к обонятельному центру в головном мозге [4].

Что касается параметров ЭЭГ-активности, визуальный анализ в группе больных не выявил грубых нарушений нейрофизиологической активности мозга.

Признаков пароксизмальной, судорожной или очаговой патологии не обнаружено. Аналогичные выводы позволяет сделать и спектральный анализ. В частности, показатели амплитуды Δ - и θ -ритмов (рост амплитуды которых обычно говорит о диффузном поражении коры головного мозга и развитии патологических процессов в виде энцефалопатии) находятся в пределах физиологической нормы [5]. Более того, амплитуда Δ -ритма в группе больных даже ниже, чем в контрольной группе (рис. 2).

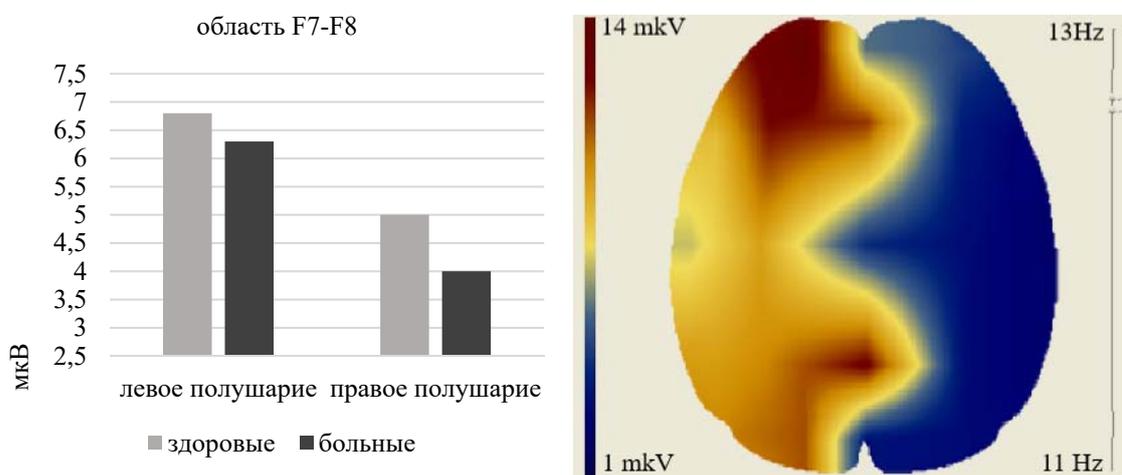


Рис. 2. Сравнение амплитуды (слева) и топографическая карта Δ -ритма (справа) в исследуемых группах в состоянии покоя. Сравнение по факторам Полушария/Группа

Обращает на себя внимание повышенная по сравнению с контрольной группой амплитуда в диапазоне $\beta 1$ -ритма (рис. 3). Что может указывать на несколько повышенный уровень функциональной активности коры головного мозга.

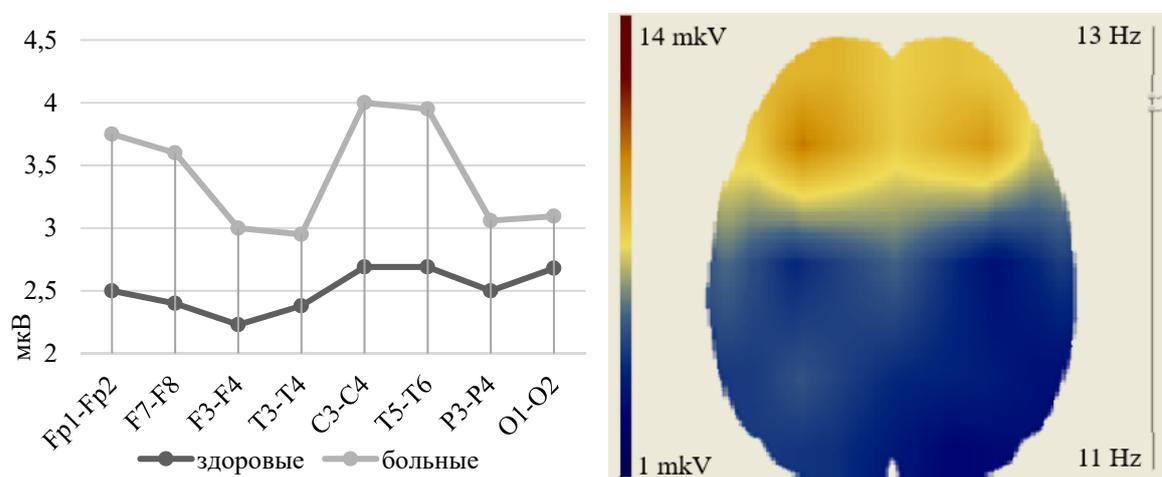


Рис. 3. Сравнение амплитуды и топографическая карта $\beta 1$ -ритма в исследуемых группах в состоянии покоя. Сравнение по факторам Область/Группа

Согласно данным литературы, повышенная неспецифическая активность мозга в состоянии покоя характерна для людей с высокой личностной тревожностью [2]. Возможной причиной подобных изменений может являться стресс, связанный с перенесенным заболеванием. Психологические реакции в виде тревожности, страха, фрустрации, гнева, чувства одиночества, депрессии, поведения избегания фиксируются исследователями у 53,8 % больных [6; 7].

Восприятие обонятельных стимулов показывает, что у переболевших наблюдается значительный рост амплитуды в диапазоне $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -ритмов с ярко выраженным акцентом в правом полушарии (рис. 4). Изменения в данных частотных диапазонах в ответ на действие различных сенсорных раз-

дражителей рассматриваются как наиболее характерные маркеры внешнего внимания [8]. В связи с этим наблюдаемые изменения могут быть связаны с усиленной активацией процессов восприятия и обработки поступающей информации.

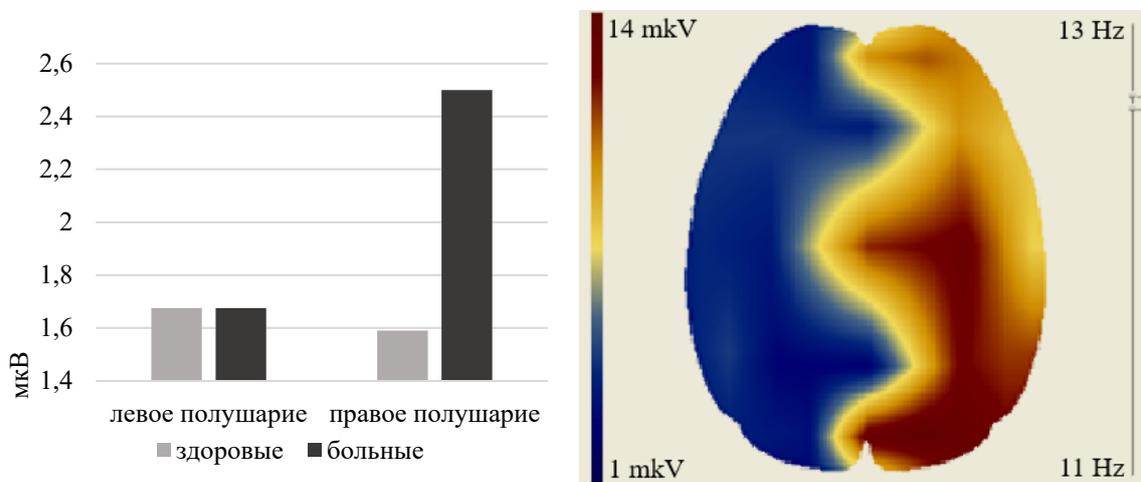


Рис. 4. Сравнение амплитуды и топографическая карта α_1 - и α_2 -ритмов в исследуемых группах при обонятельной стимуляции. Сравнение по факторам Полушария/Группа

Активация функций внимания в группе переболевших может быть связана с необходимостью отчета о стимуле, что на фоне сниженной обонятельной чувствительности приводит к большей, чем в контрольной группе, активации нейронных сетей, вовлеченных в восприятие и обработку сенсорной информации. По мнению некоторых авторов, на основе синхронизации α -ритма могут выстраиваться процессы взаимодействия проекционных (сенсорных), ассоциативных и подкорковых структур мозга на макроуровне, что способствует более эффективной обработке поступающей информации [9]. Данное предположение подтверждается локализацией изменений в правом полушарии, которое более тесно вовлечено в процессы обеспечения общей мобилизационной готовности, всегда присутствующей в ситуации направленного внимания [10].

В более высокочастотном β -диапазоне для больных также характерны повышенные показатели амплитуды ЭЭГ-активности. Необходимо, однако, отметить, что если в состоянии покоя отличия наиболее выражены в передних областях коры, то при обонятельной стимуляции фокус отличий смещается в теменно-затылочные области (рис. 5).

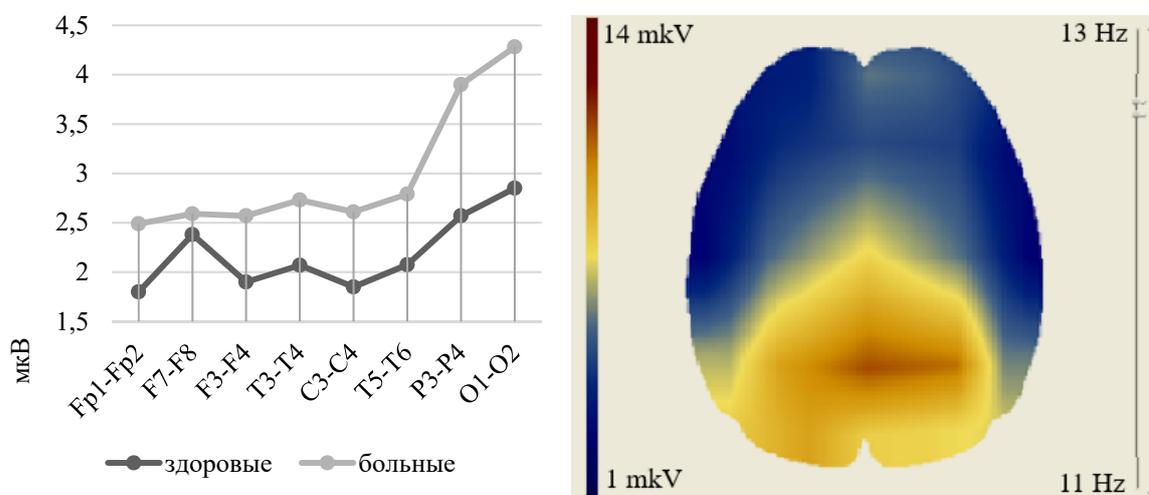


Рис. 5. Изменение амплитуды β -ритма в исследуемых группах при обонятельной стимуляции. Сравнение по факторам Область/Группа

Увеличение амплитуды данного ритма при активации внимания показано многими исследователями. По мнению некоторых авторов, при выполнении задач, требующих повышенного внимания, активность β -диапазона вызывает подпороговую деполяризацию в структурах зрительной системы и увеличивает их чувствительность к визуальным стимулам. Однако такой модулирующий механизм характерен для всех сенсорных систем и может лежать в основе многих феноменов, описываемых как внимание или бдительность [11].

Данные изменения вместе с изменениями в α -диапазоне могут указывать на активацию специфической функциональной системы для обработки поступающей информации. При этом синхронизация низкочастотного α -ритма показывает процессы взаимодействия удаленных областей мозга (ассоциативных и сенсорных), а более высокочастотный β -ритм важен в объединении наиболее близко расположенных нейронных областей. Данная закономерность обеспечивает тщательную обработку поступающей информации и формирование монолитного образа раздражителя.

Активация этой системы может иметь возмездительный характер и может быть связана с затруднениями в ощущении запахов, что приводит к совокупной неспецифической мобилизации, повышению бдительности, сосредоточению внимания на поиске и оценке слабых (недостаточно воспринимаемых), но значимых стимулов.

Выводы

Легкая форма COVID-19 не приводит к появлению признаков патологической активности ЦНС. Признаки нейродегенерации отсутствуют. Наблюдается лишь некоторый рост уровня неспецифической активности коры головного мозга, что может создавать предпосылки к развитию специфических нейропсихологических нарушений. Кроме того, для переболевших характерна избыточная активация функций внешнего внимания в ответ на действие обонятельных раздражителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. // *JAMA Neurol* 2020. № 77. P. 68-90.
2. Haehner A, Boesveldt S, Berendse H, Mackay-Sim A. et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. №5. P. 490-494.
3. Сергин В.Я. Перцептивное связывание сенсорных событий: гипотеза объемлющих характеристик. // *Журн. высш. нерв. деятельности.* 2002. 52 (6) С. 645-655.
4. Малец Е.Л. Лечение пациентов с нарушением обоняния после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 // *Медицинские новости.* 2021. № 3. С. 71-74.
5. Садырбекова Ш.Ж., Тухватшин Р.Р., Топчубаева Т.М., Сушанло Р.Ш. Значение электроэнцефалографии в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.* 2017. № 4-4. С. 103-106.
6. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // *JAMA Network Open.* 2020. Vol. 3. P. e203976-e203976. URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
7. Talevi D., Socci V., Carai M. et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. // *Riv. Psichiatr.* 2020. Vol. 55, № 3. P.137-144. URL: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3598916>.
8. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr E. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007; 53(1): 63-88.
9. Шарова Е. В., Болдырева Г. Н., Куликов М. А., Волынский П. Е., Котенев А.В., Окнина Л.Б. ЭЭГ-корреляты состояний зрительного и слухового внимания у здоровых испытуемых // *Физиология человека.* 2009. № 35(1). С. 5-14.
10. Мачинская Р.И. Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор) // *Журн. высш. нервн. деят.* 2003. № 2. С. 133-152.
11. Wróbel A. Attentional activation in cortico-thalamic loops of the visual system. In: Werner, J.S., Chalupa, L.M. (Eds.) // *New Visual Neurosciences.* 2022. P. 339-350.

Поступила в редакцию 22.05.2023

Абдуллина Карина Алмасовна, старший лаборант кафедры физиологии, клеточной биологии и биотехнологии

E-mail: zakup_u@mail.ru

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Университетская, 1 (корп. 1)

Иванова Ирина Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент

E-mail: urairiva@yandex.ru

Айрапетян Ноем Камоевна, студентка

E-mail: noyem.hay@gmail.com

Вахитова Алсу Леонидовна, студентка

E-mail: Alsu0961@gmail.com

Волкова Екатерина Александровна, студентка

E-mail: ekaterina4702@gmail.com

Ишкильдина Оксана Александровна, студентка

E-mail: oksana.ishkildina@gmail.com

Камашева Юлия Петровна, студентка

E-mail: kamashevajulia@gmail.com

Осипова Ирина Александровна, студентка

E-mail: osipovairina979@gmail.com

Фахртдинова Айсылу Ранасовна, студентка

E-mail: ranasovnaaa@gmail.com

Фирстов Роман Федорович, студент

E-mail: molni0702@gmail.com

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

S.P. Kozhevnikov, I.L. Ivanova, K.A. Abdullina, N.K. Hayrapetyan, A.L. Vakhitova, E.A. Volkova, O.A. Ishkildina, Yu.P. Kamasheva, I.A. Osipova, A.R. Fakhrtdinova, R.F. Firstov

FEATURES OF EEG ACTIVITY SPECTRA IN COVID-19 PATIENTS WITH OLFACTORY STIMULATION

DOI: 10.35634/2412-9518-2023-33-2-151-157

In the study of the amplitude spectrum of the EEG in patients diagnosed with COVID-19 and in the control group of subjects with olfactory stimulation, changes in spectral characteristics were revealed. It is shown that COVID-19 patients, compared with the control, are characterized by a reduced amplitude of the Δ -rhythm, a reduced amplitude of β_1 , an increase in the amplitude in the range of α_1 -, α_2 -rhythms with a pronounced accent in the right hemisphere, as well as an increase in the amplitude in the β -range in the parietal-occipital region. These changes may indicate an increase in the nonspecific functional activity of the cerebral cortex.

Keywords: EEG, COVID-19, olfactory tests, α -rhythm, β -rhythm, olfactory nerve, functional trial.

REFERENCES

1. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Yu., Chen S., He K., etc. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease in 2019 in Wuhan, China, in *JAMA Neurol.*, 2020, no.77, pp. 68-90.
2. Hener A., Boesveldt S., Berendse H., Mackay-Sim A. et al. Prevalence of loss of sense of smell in Parkinson's disease – a multicenter study, in *Attitude to Parkinsonism. Discord.*, 2009, no. 5, pp. 490-494.
3. Sergin V.Ya. [Perceptual binding of sensory events: the hypothesis of encompassing characteristics], in *Journal of Higher Nervous Activity*, 2002, 52 (6), pp. 645-655 (in Russ.).
4. Malets E.L. [Treatment of patients with impaired sense of smell after a coronavirus infection COVID-19], in *Medical news*, 2021, no.3, pp. 71-74 (in Russ.).

5. Sadyrbekova Sh.Zh., Tukhvatshin R.R., Topchubaeva T.M., Sushanlo R.S. [The significance of electroencephalography in the diagnosis of dyscirculatory encephalopathy], in *Actual problems of humanities and natural sciences*, 2017, no. 4-4, pp. 103-106 (in Russ.).
6. Lai J., Ma S., Wang Yu. and others. Factors related to the mental health consequences of healthcare workers exposed to coronavirus infection in 2019, in *JAMA Network Open*, 2020, vol. 3, pp. e203976-e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
7. Talevi D., Socci V., Karai M. et al. The consequences of the CoViD-19 pandemic for mental health, in *Riv. Psichiatr.*, 2020, vol. 55, no. 3, pp.137-144, <https://doi.org/10.2139/ssrn.3598916>.
8. Klimesh V., Sauseng P., Hanslmayr E. Alpha oscillations of the EEG: The hypothesis of the braking time, in *The brain is restored*, 2007, 53(1): 63-88.
9. Sharova E.V., Boldyreva G.N., Kulikov M.A., Volynsky P.E., Kotenev A.V., Oknina L.B. [EEG correlates of visual and auditory attention states in healthy subjects], in *Human Physiology*, 2009, no.35(1), pp. 5-14 (in Russ.).
10. Machinskaya R.I. [Neurophysiological mechanisms of voluntary attention (analytical review)], in *Journal of Higher Nervous Activity*, 2003, no. 2, pp. 133-152 (in Russ.).
11. Vruble A. Activation of attention in the cortical-thalamic loops of the visual system. In: Werner J.S., Chalupa L.M. (ed.), in *New visual Neuroscience*, 2022, pp. 339-350.

Received 22.05.2023

Kozhevnikov S.P., Candidate of Biology, Associate Professor

E-mail: ksp55@yandex.ru

Abdullina K.A., Senior Laboratory Assistant of the Department of Physiology, Cell Biology and Biotechnology

Email: zakup_u@mail.ru

Udmurt State University

Universitetskaya st., 1/1, Izhevsk, Russia, 426034

Ivanova I.L., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

E-mail: urairiva@yandex.ru

Hayrapetyan N.K., student

E-mail: noyem.hay@gmail.com

Vakhitova A.L., student

E-mail: Alsu0961@gmail.com

Volkova E.A., student

E-mail: ekaterina4702@gmail.com

Ishkildina O.A., student

E-mail: oksana.ishkildina@gmail.com

Kamasheva Yu.P., student

E-mail: kamashevajulia@gmail.com

Osipova I.A., student

E-mail: osipovairina979@gmail.com

Fakhrtdinova A.R., student

E-mail: ranasovnaaa@gmail.com

Firstov R.F., student

E-mail: molni0702@gmail.com

Izhevsk State Medical Academy

Kommunarov st., 281, Izhevsk, Russia, 426034