

© Изнак А.Ф. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.9; 616.895.4; 612.822.3; 577.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-28-37>

## Взаимосвязи клинических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей у больных депрессией, перенесших COVID-19

А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, С.А. Зозуля, Е.В. Дамянович, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Андрей Федорович Изнак, [iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

### Резюме

**Цель исследования:** оценка влияния перенесенного заболевания коронавирусной инфекцией на клинические, нейрофизиологические, нейроиммунологические показатели и их взаимосвязи у пациенток молодого возраста, больных депрессией. **Пациенты:** проведен сравнительный анализ количественных клинических (по шкале HDRS-17), нейрофизиологических (ЭЭГ) и нейроиммунологических (по технологии «Нейро-иммуно-тест») показателей у двух групп больных депрессией женщин в возрасте 16–25 лет. Первая группа включала 46 пациенток, переболевших коронавирусной инфекцией в легкой или бессимптомной форме (группа «COVID»). Во вторую группу вошли 40 больных, проходивших лечение до начала пандемии (т.е. не болевших COVID-19 — группа «до COVID») и соответствующих больным первой группы по полу, возрасту, диагнозам и синдромальной структуре расстройств. У всех больных до начала курса терапии регистрировали многоканальную ЭЭГ с измерением абсолютной спектральной мощности и определяли нейроиммунологические показатели в плазме крови. **Методы:** клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, нейроиммунологический, статистический. **Результаты:** в группе «COVID» по сравнению с группой пациенток, не болевших коронавирусной инфекцией, отмечено достоверно большее число баллов кластера соматических расстройств шкалы Гамильтона (HDRS-17), а также повышенное содержание медленноволновой ЭЭГ-активности (поддиапазонов дельта и тета-2). Средние значения нейроиммунологических показателей в двух группах статистически не различались, но значения маркеров нейропластичности (уровня аутоантител к белку S100b и к основному белку миелина) в группе «до COVID» положительно коррелировали со значениями спектральной мощности основного ритма ЭЭГ (поддиапазонов альфа-2 и альфа-3), а в группе «COVID» — со значениями спектральной мощности медленноволновой ЭЭГ-активности, отражающей сниженное функциональное состояние головного мозга. **Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о том, что заболевание коронавирусной инфекцией, даже перенесенное в легкой или бессимптомной форме, оказывает влияние на клинические, нейрофизиологические, нейроиммунологические показатели и их взаимосвязи у больных депрессией пациенток молодого возраста.

**Ключевые слова:** COVID-19, депрессия, количественная ЭЭГ, нейроиммунология

**Финансирование работы.** Исследование поддержано Российским научным фондом (проект РНФ № 21-18-00129 «Влияние комплекса социальных стрессогенных факторов, связанных с пандемией COVID-19, на психическое, психологическое и психофизиологическое состояние больных депрессией»).

**Для цитирования:** Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Зозуля С.А., Дамянович Е.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Взаимосвязи клинических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей у больных депрессией, перенесших COVID-19. *Психиатрия*. 2023;21(2):28–37. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-28-37>

RESEARCH

UDC 616.9; 616.895.4; 612.822.3; 577.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-28-37>

## Interrelations of Clinical, Neurophysiological and Neuroimmunological Parameters in Depressive Patients after COVID-19

A.F. Iznak, E.V. Iznak, S.A. Zozulya, E.V. Damyanovich, I.V. Oleichik, T.P. Klyushnik  
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Andrey F. Iznak, [iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

### Summary

The **aim of the study** was to assess the impact of the coronavirus infection on clinical, neurophysiological and neuroimmunological parameters, as well as on their interrelations in young female depressive patients. **Patients:** a comparative analysis of quantitative clinical (according to the HDRS-17 scale), neurophysiological (EEG) and neuroimmunological (according

to the “Neuro-immuno-test” technology) parameters was carried out in two groups of female depressive patients aged 16–25 years. The first group included 46 patients who recovered from a mild or asymptomatic coronavirus infection (“COVID” group). The second group included 40 patients who were studied and treated before the start of the pandemic (i.e., those who did not have COVID — the “pre-COVID” group) and corresponding to patients of the first group by gender, age, diagnoses, and syndrome structure of disorders. In all patients, prior to the start of the course of therapy, a multichannel EEG was recorded with the measurement of absolute spectral power and neuroimmunological parameters in blood plasma were determined. **Methods:** clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological, neuroimmunological, statistical. **Results:** significantly greater scores of somatic disorders cluster of HDRS-17 scale, and increased amount of slow-wave EEG activity (of delta, theta1 and theta2 sub-bands) were revealed in the “COVID” group in comparison to patients of “pre-COVID” group. Mean values of neuroimmunological parameters were not differed statistically between two groups, but the values of neuroplasticity markers (levels of autoantibodies to the S100b protein and to the basic myelin protein) in the “pre-COVID” group correlated positively with the spectral power values of the main EEG rhythm (alpha2 and alpha3 sub-bands), and in “COVID” group — with the values of the spectral power of slow-wave EEG activity, reflecting a reduced brain functional state. **Conclusion:** the results obtained indicate that coronavirus infection, even in mild or asymptomatic forms, affects the clinical, neurophysiological and neuroimmunological parameters, as well as their interrelations in young female depressive patients.

**Keywords:** COVID-19, depression, quantitative EEG, neuroimmunology

**Funding:** the study supported by Russian Scientific Foundation (project No. 21-18-00129 “The impact of complex of social stress factors associated with the COVID-19 pandemic on mental, psychological and psychophysiological state of depressive patients”).

**For citation:** Iznak A.F., Iznak E.V., Zozulya S.A., Damyanovich E.V., Oleichik I.V., Klyushnik T.P. Interrelations of Clinical, Neurophysiological and Neuroimmunological Parameters in Depressive Patients after COVID-19. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(2):28–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-28-37>

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция оказывает системное влияние на организм, вызывает осложнения тяжелых легочных, сердечно-сосудистых, неврологических, психических и других заболеваний [1–3], а также имеет долговременные последствия [4].

В начале пандемии COVID-19 предполагалось, что коронавирусная инфекция может привести к ухудшению психического здоровья населения, в частности к утяжелению симптоматики депрессивных расстройств [2, 5]. Действительно, на фоне пандемии в общей популяции отмечен рост частоты депрессий и суицидальных намерений [6]. Описаны случаи возникновения психоза в результате перенесенного COVID-19 [7]. Показано, что у больных с депрессивно-бредовыми расстройствами в зависимости от длительности интервала (1–2 или 3–6 мес.) между заболеванием COVID-19 и развитием эндогенного психоза различается психопатологическая структура синдрома [8].

Исследования ЭЭГ, проведенные у больных с неврологическими осложнениями после перенесенного COVID-19, выявили генерализованное замедление ЭЭГ, предположительно отражающее диффузную энцефалопатию [9–11]. Однако в острой фазе заболевания у пациентов преобладает десинхронизированная низкоамплитудная ЭЭГ [12]. Сведения о влиянии коронавирусной инфекции на ЭЭГ больных депрессией практически отсутствуют.

Одним из патофизиологических механизмов постковидных нарушений может быть активизация/модуляция процессов нейровоспаления, играющих важную роль в патогенезе многих психических расстройств, в том числе депрессии [7, 13–16]. Действительно, показано, что в разные сроки после перенесенного заболевания COVID-19 у больных с депрессивно-бредовыми

расстройствами изменяются средние значения и соотношения иммунологических маркеров нейровоспаления [17].

**Цель** настоящей работы — оценка влияния перенесенного заболевания COVID-19 на взаимосвязи количественных клинических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей у пациенток молодого возраста с депрессивными состояниями.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-нейробиологическое исследование имело открытый дизайн и проводилось в лабораториях нейрофизиологии и нейроиммунологии, а также в клиническом отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

В исследовании использовались клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, нейроиммунологический и статистический методы.

**Пациенты:** больные, включенные в исследование, находились на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ в связи с депрессивным состоянием.

### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 757 от 23.04.2021 г.).

### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee

(protocol №757 from 23.04.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

**Критериями включения в исследование** были женский пол; возраст от 16 до 25 лет включительно; наличие при госпитализации эндогенного депрессивного расстройства различной степени тяжести без психотических симптомов в рамках биполярного аффективного расстройства (F31.3–F31.4), циклотимии (F34.0), шизотипического расстройства с фазными биполярными аффективными нарушениями (F21.3–4 + F34.0) по Международной классификации болезней МКБ-10, с наличием в структуре депрессии эпизодов несущидального самоповреждающего поведения.

**Критерии невключения в исследование:** возраст моложе 16 и старше 25 лет; наличие в текущем состоянии признаков обострения воспалительных и инфекционных заболеваний, органического заболевания ЦНС или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Согласно перечисленным критериям в исследовании были включены две группы больных женского пола 16–25 лет. Основная группа пациенток поступила на лечение в клинику ФГБНУ НЦПЗ в период пандемии COVID-19 (с декабря 2021 г. по ноябрь 2022 г.) — группа «COVID». Она включала 46 больных с депрессивными расстройствами, переболевших коронавирусной инфекцией в легкой или бессимптомной форме в период от 2 мес. до 1 года до обследования. Группа сравнения (группа «до COVID») включала 40 больных, проходивших комплексное обследование и лечение в клинике ФГБНУ НЦПЗ в период 2018–2019 гг., т.е. не болевших COVID-19, но соответствующих больным основной группы по полу, возрастному диапазону, диагнозу и синдромальной структуре депрессии [18].

#### **Психометрическая оценка депрессивного состояния пациенток**

Выраженность депрессивного состояния больных при госпитализации до начала курса терапии количественно определяли по шкале Гамильтона для депрессии HDRS-17 [19]. При сравнении клинических оценок и при анализе взаимосвязей клинических и нейробиологических параметров наряду с общей суммой баллов шкалы HDRS-17 учитывали также интегральные показатели выраженности отдельных синдромов депрессивного состояния: кластера депрессии (сумма баллов по пунктам 1, 2, 3, 7 и 8 шкалы HDRS-17), кластера тревоги (сумма баллов по пунктам 9, 10 и 11 шкалы HDRS-17), кластера нарушений сна (сумма баллов по пунктам 4, 5 и 6 шкалы HDRS-17) и кластера соматических расстройств (сумма баллов по пунктам 12, 13 и 14 шкалы HDRS-17).

#### **Регистрация и анализ ЭЭГ**

Всем больным до начала курса терапии проводилась многоканальная регистрация фоновой ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в 16 отведениях: F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2 по Международной системе

10–20 относительно ушных референтов. Сопrotивление электродов не превышало 10 кОм. Запись и анализ ЭЭГ осуществлялись с помощью цифрового электроэнцефалографа «Нейро-КМ» (фирмы «Статокин», Россия) с программным обеспечением «BrainSys» (фирмы «Нейрометрикс», Россия) [20]. Полоса пропускания усилителя составляла 35 Гц, постоянная времени 0,1 с, частота оцифровки 200 Гц. Анализ абсолютной спектральной мощности ЭЭГ (СпМ) проводился на 30 безартефактных эпохах (по 4 с) в 8 узких частотных поддиапазонах: дельта — 2–4 Гц, тета-1 — 4–6 Гц, тета-2 — 6–8 Гц, альфа-1 — 8–9 Гц, альфа-2 — 9–11 Гц, альфа-3 — 11–13 Гц, бета-1 — 13–20 Гц и бета-2 — 20–30 Гц.

#### **Иммунологическое исследование**

До начала курса терапии у каждой больной проводился забор проб крови с последующим измерением в плазме иммунологических показателей с использованием лабораторной технологии «Нейро-иммуно-тест» [21].

В качестве маркеров нейровоспаления измерялись значения ферментативной активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) — протеолитического фермента, выделяющегося из нейтрофилов во внеклеточное пространство при развитии воспалительных реакций, а также функциональной активности  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) — белка острой фазы воспаления, ограничивающего протеолитическую активность ЛЭ. Ферментативную активность ЛЭ измеряли по скорости гидролиза синтетического субстрата, ингибиторную активность  $\alpha_1$ -ПИ оценивали по торможению аргинин-эстеразной активности трипсина сывороткой крови.

В качестве маркеров нейропластических процессов методом иммуноферментного анализа измеряли значения уровня аутоантител к основному белку миелина (ААТ-ОБМ) и к белку S100b (ААТ-S100b).

**Статистический анализ** полученных клинических и нейробиологических данных осуществлялся с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, v. 22. Для межгрупповых сравнений количественных клинических оценок, результатов психометрического тестирования и нейробиологических показателей использовался критерий Манна–Уитни для независимых выборок, для выявления связей между клиническими, нейрофизиологическими и нейроиммунологическими параметрами — метод ранговой корреляции (по Спирмену). При описании результатов учитывались только статистически значимые (на уровне  $p < 0,05$ ) данные.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Клинические оценки**

Данные о среднем возрасте больных, а также количественные клинические оценки выраженности симптомов депрессии у пациенток групп «COVID» и «до COVID» представлены в табл. 1.

При сравнительном анализе оказалось, что по среднему возрасту, а также по значениям общей

**Таблица 1.** Возраст и количественные клинические оценки (по шкале HDRS-17) двух групп исследованных больных  
**Table 1.** Age and quantitative clinical scores (by HDRS-17 scale) of two groups of studied patients

Возраст и клинические показатели/Age and clinical data	Группа не болевших COVID-19/No-COVID group (n = 40)	Группа переболевших COVID-19/COVID group (n = 46)	Значимость межгрупповых различий/Significance of intergroup differences
	Среднее ± SD/Mean ± SD	Среднее ± SD/Mean ± SD	
Возраст/Age	1,4 ± 1,8	18,2 ± 2,8	незначимая/not significant
HDRS-17 общая сумма/total sum	22,9 ± 6,5	21,7 ± 5,4	незначимая/not significant
HDRS-17 кластер депрессии/depression cluster	10,0 ± 3,5	10,1 ± 3,1	незначимая/not significant
HDRS-17 кластер тревоги/anxiety cluster	4,9 ± 2,2	5,3 ± 1,9	незначимая/not significant
HDRS-17 кластер нарушений сна/cluster of sleep disorders	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,7	незначимая/not significant
HDRS-17 кластер соматических расстройств/cluster of somatic disorders	<b>1,4 ± 1,0</b>	<b>2,4 ± 0,9</b>	<b>p &lt; 0,01</b>

Примечание: статистически незначимые различия средних (p > 0,05).  
 Note: statistically non-significant mean differences (p > 0.05).

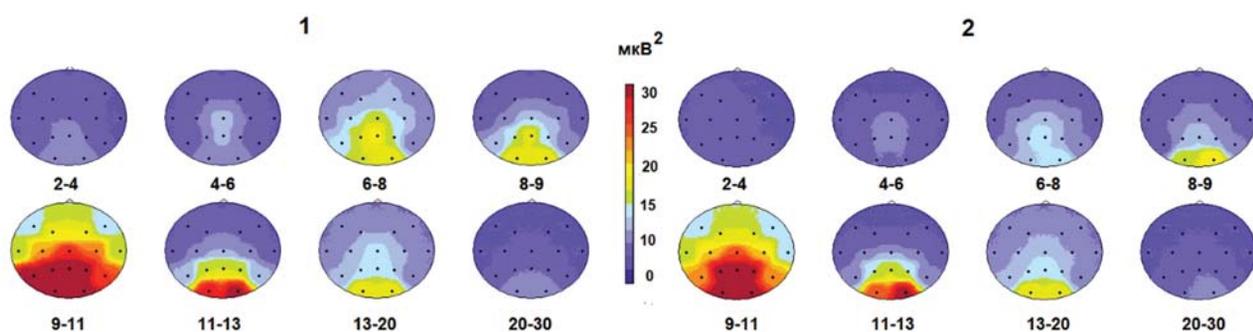
суммы баллов и суммы баллов отдельных кластеров депрессии, тревоги, нарушений сна шкалы Гамильтона (HDRS-17) исследованные группы статистически не различались. Исключение составило достоверно большее (p > 0,01) число баллов по кластеру соматических расстройств (слабость, тяжесть в конечностях, боли в мышцах, чувство утраты энергии, упадок сил, снижение либидо) у больных, перенесших COVID-19.

Таким образом, перенесение коронавирусной инфекции в легкой или бессимптомной форме не обнаружило существенного влияния на общую тяжесть депрессивного состояния у пациенток данной группы, за исключением достоверно большей выраженности у них соматических жалоб (по шкале HDRS-17) по сравнению с группой пациенток с депрессией, не болевших COVID-19.

**Нейрофизиологическое исследование**

На рис. 1 представлены топографические карты спектральной мощности ЭЭГ, усредненные по группам пациенток с депрессивными расстройствами, переболевших коронавирусной инфекцией и не болевших COVID-19.

Рис. 1 наглядно иллюстрирует, что в группе пациенток с депрессивными расстройствами, переболевших коронавирусной инфекцией в легкой или бессимптомной форме в период от 2 мес. до 1 года до обследования, спектральная мощность в дельта- (2–4 Гц) и тета-2- (6–8 Гц) частотных поддиапазонах ЭЭГ в теменно-затылочных отведениях была выше по сравнению с ЭЭГ пациенток, не болевших коронавирусной инфекцией. Однако эти различия не достигли уровня статистической значимости (p > 0,05).



**Рис. 1.** Топографические карты спектральной мощности ЭЭГ, усредненные по группам пациенток с депрессивными расстройствами, переболевших (1) и не болевших COVID-19 (2)

Примечание: под каждой из карт указан частотный поддиапазон ЭЭГ (в Гц). Цветная шкала — значения спектральной мощности ЭЭГ в мкВ<sup>2</sup>

**Fig. 1.** EEG spectral power topographic maps averaged by groups of female patients who have been ill (1) and were not ill with COVID-19 (2)

Note: EEG frequency sub-band (in Hz) indicated under each map. Color scale indicates EEG spectral power values in µV<sup>2</sup>

**Таблица 2.** Значения нейроиммунологических маркеров нейровоспаления и нейропластичности в крови больных депрессией, не болевших и переболевших COVID-19

**Table 2.** Values of neuroimmunologic markers of neuroinflammation and neuroplasticity in the blood of depressive patients who were not ill and have been ill with COVID-19

Нейроиммунологические показатели/Neuroimmunologic parameters	Группа не болевших COVID-19/No-COVID group (n = 40)	Группа переболевших COVID-19/COVID group (n = 31)	Статистическая значимость межгрупповых различий/Significance of intergroup differences	Норма/ Norm values
	Среднее ± SD/Mean ± SD	Среднее ± SD/Mean ± SD		
Активность ЛЭ/LE activity	234,1 ± 34,1 $p_{\text{норма}} < 0,001$	239,5 ± 36,3 $p_{\text{норма}} < 0,001$	н/з/п/с	200,4 ± 8,4
Активность $\alpha_1$ -ПИ/ $\alpha_1$ -PI activity	45,6 ± 8,8 $p_{\text{норма}} < 0,001$	45,9 ± 6,9 $p_{\text{норма}} < 0,001$	н/з/п/с	32,6 ± 2,4
Уровень ААТ-S100b/ААВ-S100b level	0,77 ± 0,11 $p_{\text{норма}} < 0,001$	0,83 ± 0,18 $p_{\text{норма}} < 0,001$	н/з/п/с	0,68 ± 0,08
Уровень ААТ-ОБМ/ААВ-BMP level	0,80 ± 0,15 $p_{\text{норма}} < 0,001$	0,87 ± 0,14 $p_{\text{норма}} < 0,001$	н/з/п/с	0,71 ± 0,09

*Примечание:* ЛЭ — лейкоцитарная эластаза;  $\alpha_1$ -ПИ — альфа-1-протеиназный ингибитор; ААТ-S100b — аутоантитела к белку S100b; ААТ-ОБМ — аутоантитела к основному белку миелина; н/з — статистически незначимые различия средних ( $p > 0,05$ ).

*Note:* LE — leukocyte elastase;  $\alpha_1$ -PI — alpha-1-proteinase inhibitor; AAB-S100b — autoantibodies to S100b protein; AAB-BMP — autoantibodies to basic myelene protein; n/s — statistically non-significant mean differences ( $p > 0.05$ ).

**Таблица 3.** Коэффициенты корреляции Спирмена значений спектральной мощности ЭЭГ в указанных ЭЭГ-отведениях и частотных поддиапазонах с клиническими оценками у больных, переболевших COVID-19

**Table 3.** Spearman's correlation coefficients of the EEG spectral power values in indicated EEG leads and frequency sub-bands with clinical scores in depressive patients recovered from

Клинические показатели (по шкале HDRS-17)/Clinical scores (by HDRS-17 scale)	Значения спектральной мощности ЭЭГ и коэффициенты корреляции/EEG spectral power values	
	Альфа-3 (11–13 Гц)/Alpha-3 (11–13 Hz)	Бета-2 (20–30 Гц)/Beta-2 (20–30 Hz)
Сумма баллов кластера соматических расстройств шкалы HDRS-17/Sum of scores of somatic disorders cluster of HDRS-17 scale	F4 –0,40* F8 –0,37* C4 –0,40* T4 –0,37*	C4 –0,37*

*Примечание:* при коэффициентах корреляции приведены стандартные обозначения ЭЭГ-отведений по Международной системе 1020: F4 — правое лобное; F8 — правое передневисочное; C4 — правое центральное; T4 — правое средневисочное отведения соответственно; знак (– минус) при коэффициенте корреляции означает отрицательную корреляцию; \* $p < 0,05$ .

*Note:* standard designations of EEG leads according to the International System 10–20 are given with correlation coefficients: F4 — right frontal; F8 — left anterior temporal; C4 — right central; T4 — right mid-temporal leads, respectively; symbol (– minus) at correlation coefficients means negative correlation; \* $p < 0.05$ .

Повышенное содержание медленноволновой активности (поддиапазонов дельта и тета-2) в ЭЭГ группы пациенток, переболевших COVID-19, отражает некоторое снижение функционального состояния теменно-затылочных областей головного мозга и согласуется с данными литературы о замедлении ЭЭГ под влиянием коронавирусной инфекции [9–10].

#### Нейроиммунологическое исследование

В табл. 2 приведены значения иммунологических маркеров нейровоспаления (активности ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ) и нейропластичности (уровней ААТ-S100b и ААТ-ОБМ) в плазме крови больных депрессией, переболевших и не болевших COVID-19, в сравнении с нормативными данными.

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что обе обследованные группы больных депрессией характеризовались активацией как воспалительных реакций, так и нейропластических процессов в виде достоверно больших ( $p < 0,001$ ) средних значений их маркеров (ЛЭ,

$\alpha_1$ -ПИ, ААТ-S100b и ААТ-ОБМ) по сравнению с нормативными показателями.

Средние значения всех использованных нейроиммунологических показателей в группе пациенток, переболевших COVID в легкой или в бессимптомной форме, оказались несколько выше, чем в группе больных депрессией, не болевших COVID. Однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

#### Клинико-нейробиологические корреляции

Структура корреляций нейрофизиологических параметров с количественными клиническими оценками представлена в табл. 3.

При корреляционном анализе связей между количественными клиническими оценками (по шкале HDRS-17) и спектральными параметрами ЭЭГ достоверно отличные от нуля ( $p < 0,05$ ) отрицательные корреляции были выявлены только между суммой баллов кластера соматических расстройств и значениями спектральной

плотности мощности (СпМ) высокочастотного компонента альфа-ритма ЭЭГ (альфа-3, 11–13 Гц) в передних отделах правого полушария: в лобном (F4), передне-височном (F8), центральном (C4) и средневисочном (T4) отведениях, а также со значениями СпМ высокочастотного бета-2-компонента ЭЭГ (20–30 Гц) в правом центральном отведении (C4).

Таким образом, отрицательные корреляции выраженности соматических расстройств со значениями СпМ высокочастотных компонентов ЭЭГ в группе «COVID» указывают на то, что эти расстройства ассоциируются с ЭЭГ-признаками недостаточной активации лобно-центрально-височных отделов правого полушария коры головного мозга, что согласуется с астеническим характером жалоб пациенток.

Структура корреляций нейрофизиологических параметров с нейроиммунологическими показателями представлена на рис. 2. На топографических картах СпМ ЭЭГ в дельта-поддиапазоне (2–4 Гц) приведены значения достоверно отличных от нуля коэффициентов корреляции значений СпМ ЭЭГ с уровнем аутоантител к основному белку миелина (ААТ ОБМ) (рис. 2.1) и с уровнем аутоантител к белку S100b (ААТ S100b) (рис. 2.2) в обозначенных ЭЭГ-отведениях.

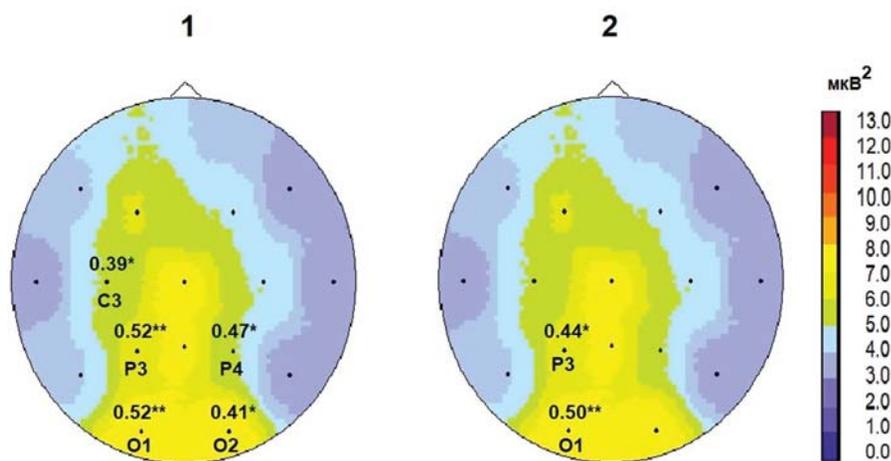
Значения уровня ААТ-ОБМ положительно коррелировали со значениями СпМ дельта-диапазона ЭЭГ (2–4 Гц) в левом центральном (C3), а также в обоих

теменных (P3, P4) и затылочных (O1, O2) отведениях. Значения уровня ААТ-S100b также положительно коррелировали со значениями СпМ дельта-диапазона ЭЭГ (2–4 Гц) в теменном (P3) и затылочном (O1) отведениях левого полушария.

Таким образом, среди нейроиммунологических показателей достоверные корреляции со спектральными параметрами ЭЭГ обнаружили только маркеры нейропластичности ААТ-ОБМ и ААТ-S100b. При этом значения уровня аутоантител к основному белку миелина и к белку S100b коррелировали положительно со значениями СпМ только медленноволнового частотного компонента ЭЭГ (дельта, 2–4 Гц), который отражает сниженное функциональное состояние задних областей коры головного мозга.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Различия количественных клинических оценок тяжести депрессии по средним значениям как общей суммы баллов шкалы HDRS-17, так и суммы баллов отдельных кластеров (депрессии, тревоги, нарушенный сна) между группами пациенток, переболевших COVID-19 и не болевших коронавирусной инфекцией, не достигали уровня статистической достоверности. Такое относительно слабое влияние перенесенного заболевания COVID-19 на общую тяжесть депрессивного



**Рис. 2.** Коэффициенты корреляции Спирмена значений спектральной мощности дельта-поддиапазона ЭЭГ (2–4 Гц) в указанных ЭЭГ-отведениях с уровнем аутоантител к основному белку миелина (1) и к белку S100b (2) у переболевших COVID-19 пациенток с депрессией

*Примечание:* значения коэффициентов корреляции, достоверно отличные от нуля, приведены для ЭЭГ-отведений обозначенных по Международной системе 10–20: C3 — левое центральное; P3 и P4 — левое и правое теменные, O1 и O2 — левое и правое затылочные отведения соответственно; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . Цветная шкала — значения спектральной мощности дельта-поддиапазона ЭЭГ (2–4 Гц) в  $\mu\text{V}^2$

**Fig. 2.** Spearman's correlation coefficients of the EEG delta subrange (2–4 Hz) spectral power values in the indicated EEG leads with the level of autoantibodies to myelin basic protein (1) and to the S100b protein (2) in patients with depression who had recovered from COVID-19

*Note:* values of correlation coefficients statistically differed from zero are given for EEG leads designated according to the International System 1–20: C3 — left central; P3, P4 — left and right parietal, O1, O2 — left and right occipital leads, respectively; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ . Color scale indicates EEG delta sub-band (2–4 Hz) spectral power values in  $\mu\text{V}^2$

состояния может быть связано с тем, что пациентки группы «COVID» переболели в легкой или бессимптомной форме (что характерно для лиц молодого возраста [22]).

Однако в группе больных, перенесших COVID-19, отмечено достоверно большее ( $p > 0,01$ ) число баллов кластера соматических расстройств шкалы HDRS-17. Эти данные согласуются с регулярно отмечаемыми в литературе астеническими последствиями COVID-19 (Long COVID) в виде слабости, тяжести и болей в мышцах, чувства утраты энергии, упадка сил, снижения либидо [4].

Влияние перенесенного COVID-19 проявилось и в том, что структура корреляций между нейрофизиологическими показателями функционального состояния головного мозга и количественными клиническими оценками выраженности депрессии в группе больных, перенесших COVID-19, отличалась от ранее полученных нами аналогичных данных у группы пациенток, не болевших COVID-19 [18]. Так, в группе не болевших коронавирусной инфекцией значения суммы баллов кластера соматических расстройств коррелировали положительно со значениями СпМ бета-2-активности (20–30 Гц), отражающими повышенную активацию преимущественно передних отделов коры со стороны стволовых структур головного мозга [18]. В группе же больных, перенесших COVID-19, этот клинический показатель выраженности соматических расстройств коррелировал со значениями СпМ альфа-3 (11–13 Гц) и СпМ бета-2 (20–30 Гц) не положительно, а отрицательно. Таким образом, выраженность соматических жалоб у пациенток этой группы ассоциируется не с большей, а с меньшей активацией лобно-центрально-височных отделов правого полушария коры головного мозга, что, предположительно, может быть связано с «истощением» центральных механизмов регуляции вегетативных функций после перенесенного заболевания COVID-19.

Согласно полученным нейроиммунологическим данным, обе обследованные группы больных депрессией характеризовались активацией как воспалительных реакций, так и нейропластических процессов в виде достоверно больших ( $p < 0,001$ ) средних значений их маркеров (ЛЭ,  $\alpha_1$ -ПИ, ААТ-S100b и ААТ-ОБМ) по сравнению с нормативными показателями. При этом средние значения использованных нейроиммунологических показателей в группе пациенток, переболевших COVID в легкой или в бессимптомной форме, оказались несколько выше, чем в группе больных депрессией, не болевших COVID, но эти различия не достигали уровня статистической значимости. Таким образом, состояние иммунного статуса в группе переболевших COVID определяется преимущественно наличием основного психического заболевания — депрессивного расстройства.

Вместе с тем межгрупповые различия были выявлены по структуре корреляций между нейроиммунологическими показателями и спектральными параметрами

ЭЭГ. В группе «COVID» значения уровня ААТ-ОБМ и ААТ-S100b коррелировали со значениями спектральной мощности дельта-поддиапазона ЭЭГ (2–4 Гц). В группе «до COVID» значения уровня ААТ-S100b коррелировали со значениями спектральной мощности не медленноволновой, а «нормальной» альфа-2- (9–11 Гц) и альфа-3- (11–13 Гц) ЭЭГ-активности в тех же областях [18]. Положительные корреляции уровня ААТ-S100b со значениями спектральной мощности основного ритма ЭЭГ (поддиапазонов альфа-2 и альфа-3) в группе «до COVID» указывают на то, что в этой группе пациенток уровень ААТ-S100b отражает, скорее, репаративные процессы нейропластичности.

Напротив, в группе «COVID» положительные корреляции уровня маркера демиелинизации ААТ-ОБМ со значениями спектральной мощности медленноволновой дельта-активности, отражающей сниженное функциональное состояние задних областей коры головного мозга, свидетельствуют, что у больных этой группы уровень ААТ-ОБМ является маркером повреждений нервной ткани, вызванных коронавирусной инфекцией. Это согласуется с предположением, что COVID-19 ассоциируется с энцефалопатией [11]. Функциональное значение аналогичных корреляций уровня ААТ-S100b со значениями спектральной мощности дельта-активности в задних отделах левого полушария не может трактоваться однозначно и требует уточнения.

Ограничения данной работы определяются относительно небольшим объемом выборки больных депрессией только женского пола, что требует в перспективе изменения объема выборки и сбалансированности ее гендерного состава с целью уточнения влияния перенесенного заболевания коронавирусной инфекцией на клиническое состояние и показатели нейроиммунного взаимодействия у больных депрессией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что заболевание коронавирусной инфекцией, даже перенесенное в легкой или бессимптомной форме, оказывает влияние на клинические, нейрофизиологические, нейроиммунологические показатели и их взаимосвязи у больных депрессией пациенток молодого возраста.

В группе больных, перенесших COVID-19, отмечена достоверно большая выраженность соматических расстройств по сравнению с пациентами, не болевшими коронавирусной инфекцией, что ассоциируется с ЭЭГ-признаками относительно меньшей активации правого полушария коры головного мозга и может быть связано с «истощением» центральных механизмов регуляции вегетативных функций после перенесенного заболевания COVID-19.

Иммунный статус пациенток, перенесших COVID-19, характеризовался активацией как воспалительных реакций, так и нейропластических процессов в виде

достоверно больших средних значений их нейроиммунологических маркеров по сравнению с нормой. Судя по структуре корреляций между иммунологическими и ЭЭГ-параметрами, у этой группы больных повышенные уровни маркера нейропластичности — аутоантител к основному белку миелина, отражают повреждения нервной ткани, вызванные коронавирусной инфекцией.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН, Вознюк ИА, Лащ НЮ, Сиверцева СА, Спириин НН, Шамалов НА. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7–16. doi: [10.17116/jnevro20201200617](https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617)  
Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, Voznyuk IA, Latsh NYu, Sivertseva SA, Spirin NN, Shamalov NA. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7–16. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20201200617](https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617)
2. Мосолов СН. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(5):7–15. doi: [10.17116/jnevro20201200517](https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517)  
Mosolov SN. Problems of mental health in the situation of COVID-19 pandemic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):7–15. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20201200517](https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517)
3. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. doi: [10.1016/j.jns.2020.116832](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832)
4. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;3:2–23. doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)  
Mosolov SN. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2021;3:2–23. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)
5. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, Ballard C, Christensen H, Cohen Silver R, Everall I, Ford T, John A, Kabir T, King K, Madan I, Michie S, Przybylski AK, Shafran R, Sweeney A, Worthman CM, Yardley L, Cowan K, Cope C, Hotopf M, Bullmore E. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547–560. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1) Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304649; PMCID: PMC7159850.
6. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM*. 2020;113(10):707–712. doi: [10.1093/qjmed/hcaa202](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202)
7. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, Tavakkoli M, Dornbush R, Baharani R, Smolin Y, Bartell A. COVID-19 psychosis: A potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response? *Psychosomatics*. 2020;61(5):551–555. doi: [10.1016/j.psym.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.012)
8. Олейчик ИВ, Баранов ПА, Сизов СВ, Морева АС, Хоанг СЗ. Клинико-психопатологические особенности эндогенных депрессивно-бредовых состояний, развившихся в различные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2022;1–2:9–13.  
Oleichik IV, Baranov PA, Sizov SV, Moreva AS, Hoang SZ. Clinical and psychopathological features of endogenous depressive-delusional states developing in different time after COVID-19 recovery. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2022;1–2:9–13. (In Russ.).
9. Pastor J, Vega-Zelaya L, Martin Abad E. Specific EEG encephalopathy pattern in SARS-CoV-2 patients. *J Clin Med*. 2020;9(5):1545. doi: [10.3390/jcm9051545](https://doi.org/10.3390/jcm9051545)
10. Petrescu A-M, Taussig D, Bouilleret V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: a systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin*. 2020;50(3):155–165. doi: [10.1016/j.neucli.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.001)
11. Vellieux G, Rouvel-Talleg A, Jaquet P, Grinea A, Sonnevill R, d'Ortho M-P. COVID-19 associated encephalopathy: is there a specific EEG pattern? *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1928–1930. doi: [10.1016/j.clinph.2020.06.005](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.06.005)
12. Sáez-Landete I, Gómez-Domínguez A, Estrella-León B, Díaz-Cid A, Fedirchuk O, Escribano-Muñoz M, Pedrera-Mazarro A, Martín-Palomeque G, Garcia-Ribas G, Rodríguez-Jorge F, Santos-Pérez G, Lourido-García D, Regidor-BaillyBailliere I. Retrospective Analysis of EEG in Patients with COVID-19: EEG Recording in Acute and Follow-up Phases. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2022;53(3):215–228. doi: [10.1177/15500594211035923](https://doi.org/10.1177/15500594211035923)
13. Ключник ТП, Смудевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15).  
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)

14. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol.* 2019;10:1696. doi: [10.3389/fimmu.2019.01696](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01696) PMID: 31379879; PMCID: PMC6658985.
15. Beurel L, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 2020;107(2):234–256. doi: [10.1016/j.neuron.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002)
16. Yea Z, Kappelmann N, Moser S, Smith GD, Burgess S, Jones PB, Khandakera GM. Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *EclinicalMedicine.* 2021;38:100992. doi: [10.1016/j.eclinm.2021.100992](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100992)
17. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-иммунологические корреляты при эндогенных психозах, развившихся после перенесенного COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(6, вып. 2):71–77. doi: [10.17116/jnevro202212206271](https://doi.org/10.17116/jnevro202212206271)  
Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical and immunological correlates in endogenous psychoses developed after COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(6 вып. 2):71–77. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212206271](https://doi.org/10.17116/jnevro202212206271)
18. Изнак ЕВ, Изнак АФ, Олейчик ИВ, Зозуля СА. Клинико-нейробиологические корреляции у пациенток юношеского возраста с несуйцидальным самоповреждающим поведением. *Физиология человека.* 2021;47(6):18–24. doi: [10.31857/S0131164621050052](https://doi.org/10.31857/S0131164621050052)  
Iznak EV, Iznak AF, Oleichik IV, Zozulya SA. Clinical-Neurobiological Correlations in Female Adolescents with Non-Suicidal Self-Injurious Behavior. *Human Physiology.* 2021;47(6):18–24. (In Russ.). doi: [10.31857/S0131164621050052](https://doi.org/10.31857/S0131164621050052)
19. Hamilton M. Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D). *Handbook of Psychiatric Measures.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000:526–529.
20. Митрофанов АА. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005. Mitrofanov AA. Computer system for analysis and topographic mapping of brain electrical activity with a neurometric bank of EEG data (description and application). М. 2005. (In Russ.).
21. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Копейко ГИ, Борисова ОА, Абрамова ЛИ, Бологов ПВ, Столяров СА. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»). Медицинская технология. М.: МИА, 2014. Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Panteleyeva GP, Oleichik IV, Kopeiko GI, Borisova OA, Abramova LI, Bologov PV, Stolyarov SA. Laboratory Diagnostics in Monitoring of Patients with Endogenous Psychoses (“Neuro-Immuno-Test”). Medical Technology. Moscow: Medical Informational Agency, 2014. (In Russ.).
22. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–1095. doi: [10.1111/apa.15270](https://doi.org/10.1111/apa.15270) Epub 2020 Apr 14. PMID: 32202343; PMCID: PMC7228328.

**Сведения об авторах**

**Андрей Федорович Изнак**, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

[iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

**Екатерина Вячеславовна Изнак**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

[iznakekaterina@gmail.com](mailto:iznakekaterina@gmail.com)

**Светлана Александровна Зозуля**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

[s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

**Елена Владиславовна Дамянович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0400-7096>

[damjanov@iitp.ru](mailto:damjanov@iitp.ru)

**Игорь Валентинович Олейчик**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отдел эндогенных психических заболеваний и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

[i.oleichik@mail.ru](mailto:i.oleichik@mail.ru)

*Татьяна Павловна Ключник*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5148-3864>  
klushnik2004@mail.ru

**Information about the authors**

*Andrey F. Iznak*, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>  
iznak@inbox.ruIznak

*Ekaterina V. Iznak*, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>  
iznakekaterina@gmail.com

*Svetlana A. Zozulya*, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>  
s.ermakova@mail.ru

*Elena V. Damyanovich*, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0400-7096>  
damjanov@iitp.ru

*Igor V. Oleichik*, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>  
i.oleichik@mail.ru

*Tatiana P. Klyushnik*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of neuroimmunology, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5148-3864>  
klushnik2004@mail.ru

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

*The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.*

Дата поступления 07.01.2023 Received 07.01.2023	Дата рецензии 17.03.2023 Revised 17.03.2023	Дата принятия 18.03.2023 Accepted for publication 18.03.2023
--	--	---