



Вплив нейробіозворотного тренінгу на когнітивні функції у осіб похилого віку, які перехворіли COVID-19

Сергій Бранюк, Ілля Кузнєцов, Олександр Мотузюк

Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

Адреса для листування: sergiubranek@gmail.com

Отримано: 02.10.22; прийнято до друку: 15.12.22; опубліковано: 30.12.22

Резюме: Вірус COVID-19, що інфікував мільйони людей у всьому світі, викликає різноманітні проблеми, включаючи психіатричні, економічні, освітні та медичні. У багатьох дослідженнях повідомлялося, що COVID-19 вражає судини, переважно мікросудини, пошкоджуючи мікроциркуляторне русло органів. Головний мозок не виключення і це проявляється деградацією функцій останнього.

Найбільш вразливою групою, з вищим ризиком ускладнень, для даної інфекції є люди похилого віку. Саме тому методи когнітивної реабілітації для даної категорії осіб є актуальними. Одним із таких методів є нейробіозворотний тренінг (НБТ). НБТ- це неінвазивний, безпечний та ефективний метод регуляції функціонального стану мозку. Зараз НБТ широко використовується для профілактики й реабілітації захворювань мозку та покращення виконавчих функцій людини і є важливим напрямком досліджень в усьому світі.

Із нашого попереднього експерименту із застосуванням НБТ у осіб похилого віку отримані результати, що демонструють зменшення латентності та збільшення амплітуди P300 та покращення виконавчих функцій.

У даному дослідженні із використанням НБТ було перевірено як впливає COVID-19 на когнітивні функції. Зареєстровано електроенцефалограми (ЕЕГ) на основі P300 та проаналізовано результати Монреальського когнітивного тесту (MoCA) від 26 осіб в період від 2 до 6 місяців після інфікування COVID-19. На основі статистичного аналізу з використанням t-критерію було відмічено, що існує значуща різниця між експериментальною групою, до та після застосування НБТ, порівняно із групою плацебо за результатами тесту MoCA. Натомість статистична значущість P300 не відображає різниці для обох груп. Проте p-рівень для експериментальної групи $p \leq 0,01$, а для плацебо $p \leq 0,01$.

Ключові слова: COVID-19, нейробіозворотний тренінг, P300, когнітивні функції, MoCA, похилий вік, ЕЕГ

The effect of neurobiofeedback training on cognitive functions in elderly people with COVID-19.

Sergiy Braniuk, Ilya Kuznetsov, Oleksandr Motuziuk

Lesia Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Correspondence: sergiubranek@gmail.com

Abstract: The COVID-19 virus, which has infected millions of people worldwide, is causing a variety of problems, including psychiatric, economic, educational, and medical. Many studies have reported that COVID-19 affects blood vessels, mainly microvessels, damaging the microcirculatory system of organs. The brain is not an exception, and this is manifested by the degradation of its functions.

The most vulnerable group, with a higher risk of complications, for this infection are the elderly. That is why, in particular, methods of cognitive rehabilitation for this category of persons are very important. Neurobiofeedback training (NFT) can be one of these methods. NFT is a non-invasive, safe and effective method of regulating the functional state of the brain. NFT is now widely used for prevention and rehabilitation of brain diseases and improvement of human executive functions and has become an important area of research around the world.

From our previous experiments of elderly people, we obtained results demonstrating a latency and an increase in the amplitude of P300, reflected in the improvement of executive functions.

In this NFT study, we tested whether COVID-19 affects cognitive function. We recorded P300 and Montreal Cognitive Test (MoCA) responses from 26 subjects between 2 and 6 months after infection with COVID-19. Based on the t-test analysis, it was observed that there is a significant difference between the test groups before and after the application of the training, compared to the control group according to the MoSA results.

Instead, the statistical significance of P300 does not reflect the difference for both groups. However, the p-level for the experimental group is $p \leq 0,01$, and for the placebo $p \leq 0,01$.

Key words: COVID-19, neurobiofeedback training, P300, cognitive functions, MoSA, old age, EEG.

ВСТУП

У 2020 році Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила COVID-19 глобальною пандемією [1]. Карантин, що було уведено у зв'язку з поширенням даної інфекції, спричинив низку соціальних та економічних проблем, які проявилися також у проблемах психічного здоров'я [2].

Крім соціальних негараздів інфекція у людей може привести до важких клінічних симптомів, більшість з яких є короткочасними; інші мають довгострокові наслідки [3]. Вірус проникає в клітини за допомогою білка оболонки, що зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту II [4]. Дані рецептори широко представлені у епітелії дихальних шляхів, ендотеліальних клітинах і судинах мозку. Ускладнення після перенесеного COVID-19 виникають приблизно у 8–47,5% [5, 6]. Вони визначаються як симптоми, які з'являються або зберігаються протягом, принаймні, 3 місяців після гострого захворювання COVID-19 і їх не можна віднести до будь-якої іншої етіології [7]. Спостереження за особами, інфікованими COVID-19, встановило, що ураження супроводжується запальною реакцією та мікросудинним тромбозом легень, нирок, мозку, який негативно впливає на мікросудинне русло [8, 9, 10].

Таким чином, це може спричинити неврологічні ускладнення після COVID-19, які включають втому, безсоння, головний біль, тривогу, депресію, запаморочення та епілептичні випадки, зниження пам'яті [11, 12]. Пацієнти похилого віку виявляються більш вразливими до постковідних ускладнень. Симптоми, які довше зберігаються це: хронічна втома, втрата нюху, розлади сну, тривога, депресія, когнітивні дисфункції, ступінь яких прямо пропорційний тяжкості початкового респіраторного дистрес-синдрому [13]. Проте Британське дослідження вказує, що навіть при легкому перебігу захворювання, учасники віком 51–81 рік, які перенесли COVID-19, мали в середньому значніші когнітивні порушення і більш виражені зміни під час МРТ-сканування головного мозку порівняно із контрольною групою [14]. Крім того, встановлений зв'язок між COVID-19 і підвищеним ризиком діагностики деменції через 6 місяців після зараження [15].

Ускладнення після COVID-19 лікують за допомогою імунотерапії [16, 17], кисневої терапії [18], фармакологічно [19] та з використанням фізичної реабілітації [20]. Потенційна терапевтична користь неінвазивної стимуляції мозку розглядалася як багатообіцяюча методика лікування неврологічних ускладнень, пов'язаних із COVID-19 [21].

Одним із таких методів терапії є нейробіозворотний тренінг, який ґрунтується на принципі винагороди за підвищення чи зменшення амплітуди або когерентності вибраного спектру ЕЕГ. ЕЕГ реєструється електродами, розміщеними на голові учасників. Як тільки значення амплітуди або когерентності вибраної активності ЕЕГ досягає значення, яке дорівнює або перевищує порогове значення винагороди, учасник отримує візуальний або слуховий зворотний сигнал від пристрою НБТ. У результаті мозок асоціює зоровий і слуховий зворотний сигнал НБТ зі станом мозку, винагородженням НБТ [22, 23]. Клінічний потенціал НБТ був підтверджений у низці досліджень з лікування станів, таких як тривога [24], головні болі [25], втома, порушення сну [25], когнітивні функції [26]. Позитивні результати отримані при застосуванні НБТ на здорових людях похилого віку [27].

Оскільки, багато симптомів з перерахованих вище клінічних станів значною мірою збігаються з неврологічними симптомами після COVID-19, ми припустили, що НБТ може покращити неврологічні ускладнення після COVID-19. Тому, за мету даного дослідження було поставлено продемонструвати вплив терапії НБТ на когнітивні функції після перенесеного COVID-19. Як маркери реєстрації змін було обрано когнітивні викликані потенціали (КВП) на основі латентності P3 та амплітуди N2-P3 та Монреальську когнітивну шкалу (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), як індикатор стану когнітивних функцій [27, 29].

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У експерименті взяли участь 26 осіб (середній вік $65,8 \pm 5,7$ роки) котрі перехворіли на COVID-19. Діагноз був підтверджений за допомогою назофарингеального ПЛР-тесту. У нашому дослідженні учасники брали участь у період від 2 до 6 місяців після інфікування COVID-19. Лікування пацієнтів від COVID-19 проводилось на амбулаторному рівні., з анамнезу та даних з амбулаторних карток, на момент дослідження, усі учасники були практично здоровими або з коригованими хронічними захворюваннями на легких стадіях, з відсутніми неврологічними і психічними захворюваннями. Крім того, пацієнти не вживали жодних неврологічних препаратів, як до хвороби так і після з метою терапії наслідків ураження мозку.

Досліджувані були ознайомлені із експериментом і підтвердили участь письмовою добровільною згодою. Ніхто не мав досвіду у подібному дослідженні.

За випадковим принципом сформовано дві тестові групи: COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА (n=13), де застосовувалася повноцінна процедура нейробіозворотного тренінгу; COVID-19 ПЛАЦЕБО (n=13), з імітацією нейробіозворотного тренінгу.

Експеримент проводився у три етапи: На першому реалізувалось тестування МоСА, оцінка виконавчих функцій [29,30] з максимально можливим балом 30, де 26–30 нормальні значення показників, 19–25 – малі когнітивні порушення, нижче 18 – розвиток деменції. Тривалість тесту близько 10 хвилин. Крім того, здійснювали запис когнітивних викликаних потенціалів (КВП), що являє собою зареєстровану в часі електричну активність головного мозку, яка позначає певні фази коркових процесів сприйняття та обробки інформації [31]. КВП є об'єктивними показниками стану когнітивних функцій. Характеристика останньої проводилась за латентністю P3 та амплітудою N2-P3 котрі, як вважається, тісно пов'язані з мислинневими процесами, увагою, сприйняттям, пам'яттю [32-34].

Запис візуальних КВП здійснювався в парадигмі *oddball* до проведення циклу НБТ та після його завершення [35]. Під час реєстрації зорових КВП обстежувані отримували інструкцію якомога швидше натискати вказівним пальцем правої руки на кнопку пульта у відповідь на значимі стимули і не реагувати на незначимі. Стимули котрі відображалися на дисплеї комп'ютера мали вигляд квадрата та круга синього кольору (12,57 x 12,57 см) на чорному фоні. Значимим стимулом був круг. Ймовірність відображення значимих стимулів була 30% незначимого 70%, час експонування 500 мс [27].

Другий етап включав проведення НБТ у кількості 10 сеансів, кожний з яких містив п'ять двоххвилинних під епізодів з однохвилинними перервами між ними. Загальна тривалість даного етапу, в середньому була 6 – 8 тижнів по 2 – 3 сеанси на тиждень [30]. Реальний ефект від сеансів під час тренінгу могли отримати лише учасники COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ групи. Натомість група COVID-19 ПЛАЦЕБО уважала, що задіяна до НБТ. Проте, насправді це була імітація, записана як відео, що відображалось на моніторі з постійним прогресом.

Для реалізації принципу НБТ обстежуваний намагався контролювати положення вибраного об'єкта на моніторі, формуючи свій психоемоційний стан. Вибраним об'єктом була жовта куля, яка відображала активність альфа-ритму в обстежуваного на даний момент. Синя куля відображала величину альфа-ритму на 30% вищу від початкової в обстежуваного, та являла собою ціль. Завданням тренінгу було досягти й утримати жовту кулю на рівні із синьою на вертикальній осі.

Візуальний НБТ і реєстрація КВП здійснювались за використання програмно-апаратного комплексу «НейроКом» (НТЦ «ХАІ-Медика», свідоцтво про державну реєстрацію № 6038/2007 від 26.01.2007 р.), якому створено модуль «БЗ3-тренінг»

(біологічний зворотний зв'язок) [30]. Тип проби – «БЗ3 1D», параметри запису й відображення: швидкість – 30 мм/с, чутливість – 100 мкВ/см, параметри біозворотного зв'язку: схема «усереднений загальний CAR» стимуляція альфа-ритму (8–13 Гц) на 30 %, відведення F3–AV. Електроди накладали за міжнародною системою 10/20, у передніх (Fp1, Fp2), латеральних (F3, F4) і центральному (Fz) лобових відведеннях на скальпі голови. Відведення з непарним індексом відповідали лівій півкулі, а з парним правій. Референтним електродом слугували контакти на мочках вух (A1, A2) та електрод (Ref) між передніми й латеральними лобовими відведеннями та між правим і лівим передніми лобовими відведеннями (N, nazion).

Третій етап був ідентичним першому.

Для обрахунку числових даних у вибірках розраховували середні значення (M), похибку середнього ($\pm m$) й стандартні відхилення (σ). Значущі відмінності (від $p \leq 0,05$ - $\leq 0,001$) обчислювали використовуючи критерій *t*-Стюдента. Розрахунки й побудову графіків здійснювали в програмі Microsoft Excel Windows 10.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи отримані дані КВП та МоСА, можна зробити висновки, як змінюються когнітивні функції після проходження терапії НБТ у осіб, що перехворіли на COVID-19.

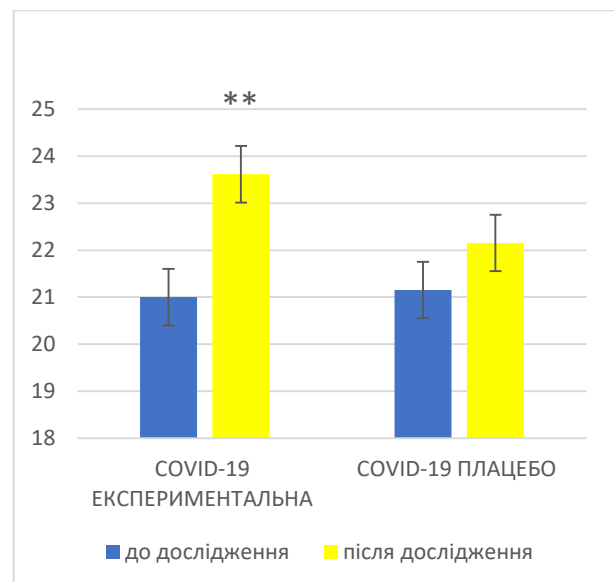


Рис. 1 Загальна кількість балів по групах осіб, що перехворіли на COVID-19 за результатами тесту «МоСА» до і після НБТ.

** – статистична значущість різних етапах дослідження, $p < 0,01$.

Результати МоСА демонструють значущу ефективність виконавчих функцій у COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ групи, що проявляється у збільшенні загального балу з 21 ± 0.57 до $23.6 \pm 0.6 (p \leq 0,01)$. Натомість у групі COVID-19 ПЛАЦЕБО даного ефекту не спостерігали - з 21.1 ± 0.63 до 21.69 ± 0.61 (рис. 1).

Особливо виразний ефект спостерігається у шкалах: зорово-конструктивні, виконавчі навички, короткочасна пам'ять ($p < 0,05$). Проте у інших шкалах значущих змін не виявлено (табл. 1).

Результати візуальних КВП в обох групах демонструють поступове значуще скорочення латентності P300. У групі COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА після завершення НБТ скорочення латентності відповідає вищому критерію достовірності - $p \leq 0,01$, від 576 ± 7 мс до 539 ± 7 мс. Порівняно із COVID-19 ПЛАЦЕБО - 570 ± 7 мс та після його завершення 548 ± 9 мс відповідно ($p \leq 0,05$), (рис. 2, 4).

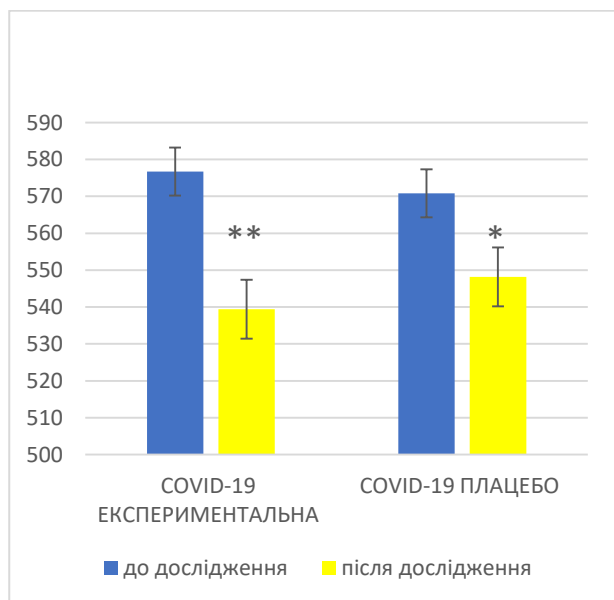


Рис. 2 Латентні періоди P300 (мс) викликаних когнітивних потенціалів у групах людей, що перехворіли на COVID-19 до і після НБТ. ** – достовірні статистичні відмінності на рівні $p \leq 0,01$, * – достовірні статистичні відмінності на рівні ($p \leq 0,05$).

Крім того, спостерігається збільшення значення міжпікового інтервалу N2-P3 у групі COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА від $8,51 \pm 0.5$ мкВ до $9,95 \pm 0,57$ мкВ ($p \leq 0,01$). Показники міжпікових інтервалів в іншій групі не зазнали змін після завершення тренінгу і становили $8,3 \pm 0,39$ мкВ на початку, та $8,84 \pm 0,32$ мкВ на фінальному етапі (рис. 3, 4).

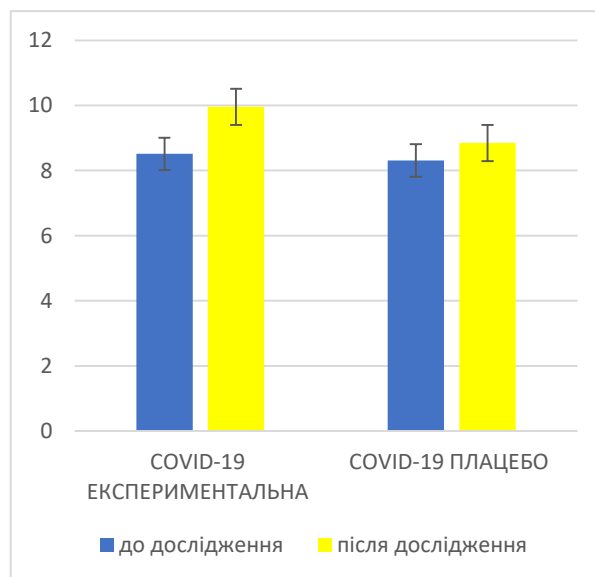


Рис. 3 Міжпікові інтервали N200-P300 викликаних когнітивних потенціалів у осіб, що перехворіли на COVID-19 до і після НБТ, мкВ.

Таким віку, які нещодавно перехворіли на COVID-19. Крім того, підтверджується статистично чиним, наше дослідження виявило вперше показало, що НБТ значно покращив когнітивні функції у осіб похилого значущим зростання загального балу згідно результатом Монреальської когнітивної шкали.

Спираючись на дані результати, можна стверджувати, що НБТ позитивно впливає на продуктивність короткочасної пам'яті та зорово-конструктивні, виконавчі навички. Дані результати узгоджуються з попередніми дослідженнями, де брали участь люди літнього віку до пандемії [30]. Крім того, інші дослідження використовували НБТ для тренування робочої пам'яті й показали, покращення продуктивності останньої [36-39]. Щодо зорово-конструктивних і виконавчих навичок, більш позитивна динаміка спостерігалася при виконанні завдання знаходження альтернуючого шляху та рисування годинника. Це вказує на те, що нейробіозворотний зв'язок може відігравати важливу роль у покращенні функціонування пам'яті та виконавчих функцій.

Крім того, аналізуючи усереднені візуальні когнітивні викликані потенціали, вперше було встановлено, що латентність хвилі P300 поступово зменшувалась в обох груп. Це, ймовірно, пов'язано із відновними процесами, що протікають у мозку після перенесеної інфекції. Проте у групі COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА статистична значущість рівна ($p \leq 0,01$), порівняно з іншою групою ($p \leq 0,05$). Отримані результати можуть

Таблиця 1

Результати тесту «МоСА» в осіб, що перехворіли на COVID-19 до і після НБТ

Шкали/тест	ГРУПА COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА (n=13)		ГРУПА COVID-19 ПЛАЦЕБО (n=13)	
	ДО	ПІСЛЯ	ДО	ПІСЛЯ
Зорово-конструктивні, виконавчі навички	2,5±0,24*	3,33±0,18	2,75±0,17	3,16±0,22
Графічне розпізнання	2,91±0,07	2,91±0,07	2,83±0,1	2,91±0,07
Короткочасна пам'ять	2,91±0,24*	3,83±0,23	3,08±0,25	3,25±0,2
Увага й концентрація	3,5±0,18	3,75±0,23	3,41±0,18	3,41±0,18
Мовлення	1,5±0,26	1,91±0,16	1,41±0,24	1,75±0,23
Абстракція	2	2	1,91±0,07	1,91±0,07
Орієнтація	5,66±0,13	5,91±0,07	5,75±0,12	5,75±0,12

* – достовірні відмінності між групами, p<0,05.

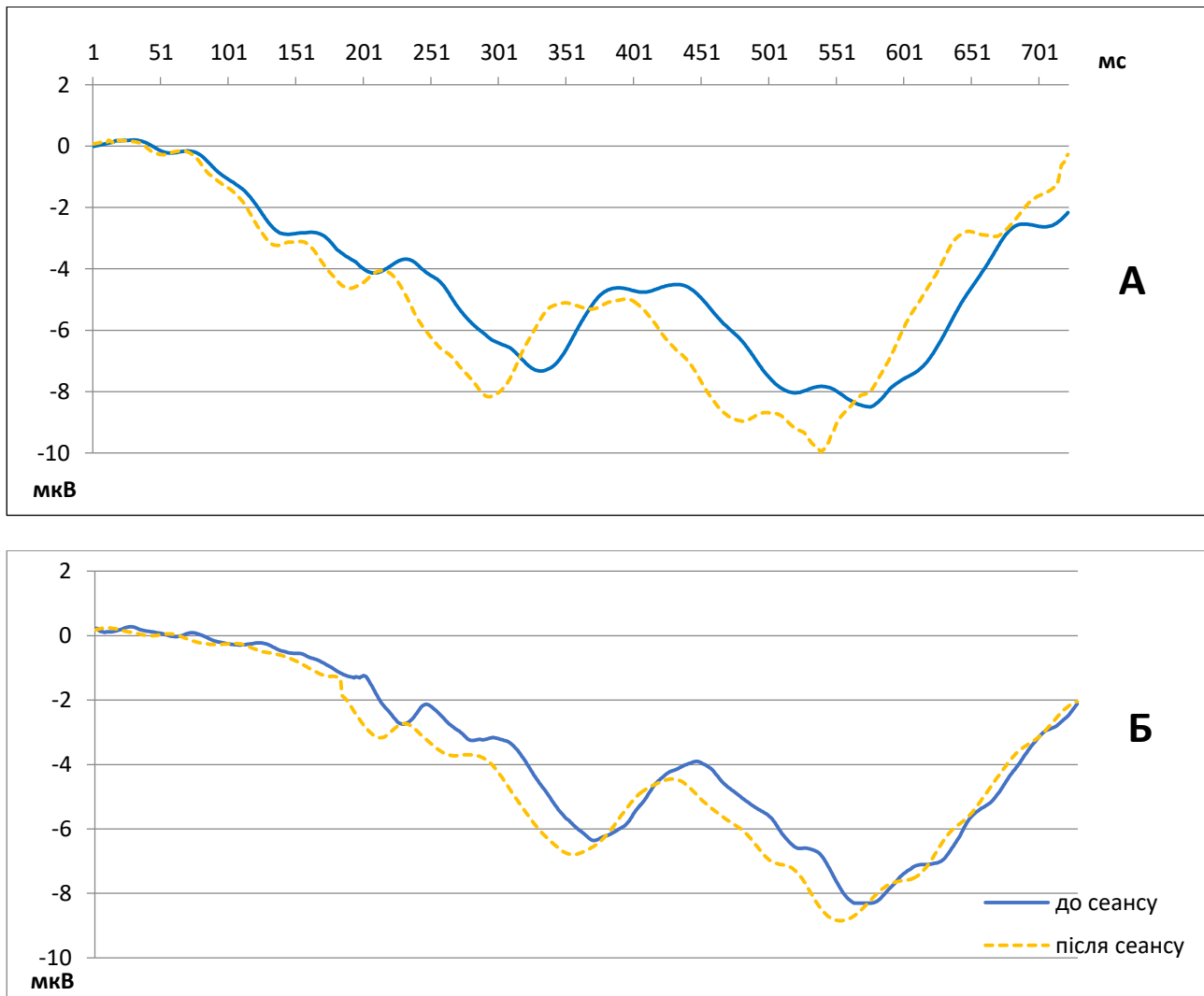


Рис. 4 Схема усереднених когнітивних викликаних потенціалів до і після НБТ у обстежуваних групи COVID-19 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА (А) та групи COVID-19 ПЛАЦЕБО (Б).

говорити про позитивний вплив на зменшення латентності P300 при терапії НБТ у досліджуваних, що перехворіли на COVID-19. Щодо амплітуди N2-P3 - збільшення не має статистично значущого значення для обох груп.

При порівнянні результатів візуальних КВП із такими у аналогічному попередньому дослідженні на людях, що не хворіли COVID-19 до початку епідемії, то не виявлено достовірної різниці у латентності P300 [27] ($p \leq 0,1$). Але є відмінності в амплітуді N2-P3, що проявляються зменшенням її показників у людей, що перехворіли на COVID-19. Зниження вольтажу останньої, як вважається, корелює із зниженням рівня уваги, сприйняття, пам'яті [32-34], що також присутнє у осіб які перехворіли коронавірусною інфекцією. Отримані дані, можливо, вказують на незначний вплив хвороби на параметри ЕЕГ, що підтверджується результатами інших авторів [40].

ВИСНОВКИ

Отже, НБТ продемонструвало позитивний ефект на когнітивні функції у людей похилого віку, які перехворіли на COVID-19, який проявляється зростанням продуктивності зорово-конструктивних, виконавчих навичок та короткочасної пам'яті.

Натомість не виявлено різниці для відновлення як латентності так і амплітуди P300. У результаті ми дійшли висновку, що інфекція COVID-19, загалом, не має негативного впливу на дані ЕЕГ зі статистичної точки зору. Це може бути пов'язаним із незначною кількістю вибірки.

В загальному коронавірусна інфекція суттєво знижує когнітивні функції, порушення яких в осіб літнього віку зберігаються мінімум декілька місяців після виздоровлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. World_Health_Organization. Caronavirus disease (COVID-19). 2021; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, accessed on 13 April 2020.
2. Gao, J., Zheng, P., Jia, Y., Chen, H., Mao, Y., Chen, S., Wang, Y., Fu, H., Dai, J. (2020). Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *Plos One*, 15(4): e0231924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231924>
3. Iadecola, C., Anrather, J., Kamel, H. (2020). Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
4. Orzi, G., Conversano, C., Malloggi, E., Francesconi, F., Ciacchini, R., Gemignani, A. (2020). Neurological complications of COVID-19 and possible neuroinvasion pathways: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18): 6688. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186688>
5. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study

- on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93 (12):6566–74. <https://doi.org/10.1002/jmv.27198> PMID: 34255355
6. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol Sci*. 2021;1–16 <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4> PMID: 34523082
7. Fernandez-De-las-pecas C, Palacios-Ceca D, Gormez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative clas-sification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5):1–9.
8. Ciceri, F., Beretta, L., Scandroglio, A.M., Colombo, S., Landoni, G., Ruggeri, A., Peccatori, J., D'Angelo, A., De Cobelli, F., Rovere-Querini, P., Tresoldi, M., Dagna, L., Zangrillo, A. (2020). Microvascular COVID-19 lungvessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation*, 22(2): 95-97.
9. Roberts, K.A., Colley, L., Agbaedeng, T.A., Ellison-Hughes, G.M., Ross, M.D. (2020). Vascular manifestations of COVID-19–thromboembolism and microvascular dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7: 215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.598400>
10. Sabioni, L., De Lorenzo, A., Lamas, C., Muccillo, F., Castro-Faria-Neto, H.C., Estado, V., Tibirica, E. (2021). Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvascular Research*, 134: 104119. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104119>
11. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache*. 2021; 61 (8):1277–80. <https://doi.org/10.1111/head.14197> PMID: 34363619
12. Kincaid KJ, Kung JC, Senetar AJ, Mendoza D, Bonnin DA, Purtlebaugh WL, et al. Post-COVID seizure: A new feature of “long-COVID”. *eNeurologicalSci* [Internet]. 2021; 23:100340. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100340> PMID: 33898792
13. Poloni TE, Medici V, Zito A, Carlos AF, The long COVID-19 in order adults: facts and conjecnures. *Neural Regen Res* 2022; 17: 2679-81
14. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022; 604: 697–707.
15. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 416–27. Sangare A, Dong A, Valente M, Pyatigorskaya N, Cao A, Altmayer V, et al. Neuroprognostication of consciousness recovery in a patient with covid-19 related encephalitis: Preliminary findings from a multi-modal approach. *Brain Sci*. 2020; 10(11):1–13.
16. Carroll E, Neumann H, Aguero-Rosenfeld ME, Lighter J, Czeisler BM, Melmed K, et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2020; 61(10):e135–9. <https://doi.org/10.1111/epi.16683> PMID: 32944946
17. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(3):1–5. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746> PMID: 32991035
18. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic dis-orders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* [Internet]. 2021; 69(2):205–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5> PMID: 33786700
19. Hayden MC, Limbach M, Schuler M, Merkl S, Schwarzl G, Jakob K, et al. Effectiveness of a Three-Week Inpatient Pulmonary

Rehabilitation Program for Patients after COVID-19: A Prospective Observational Study. 2021;

20. Baptista AF, Baltar A, Okano AH, Moreira A, Campos ACP, Fernandes AM, et al. Applications of Non-invasive Neuromodulation for the Management of Disorders Related to COVID-19. *Front Neurol.* 2020; 11(November):1–18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573718> PMID: 33324324

21. Gruzelier JH. Neuroscience and Biobehavioral Reviews EEG-neurofeedback for optimising performance. III: A review of methodological and theoretical considerations. *Neurosci Biobehav Rev [Inter-net].* 2014; 44:159–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.015>

22. Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Herrmann CS. EEG-neurofeedback as a tool to modulate cognition and behavior: A review tutorial. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11(February):1–19. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00051> PMID: 28275344

23. Hardt J, Kamiya J. IEALTH SCIENCES LIBRARI AEXA IJlalographic Alpha Feedback Seen Only in High Anxiety Subjects. *Science (80-).* 1978; 201(July):79–81.

24. Walker JE. QEEG-guided neurofeedback for recurrent migraine headaches. *Clin EEG Neurosci.* 2011; 42(1):59–61. <https://doi.org/10.1177/155005941104200112> PMID: 21309444

25. Hammer BU, Colbert AP, Brown KA, Ilioi EC. Neurofeedback for insomnia: A pilot study of Z-score SMR and individualized protocols. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2011; 36(4):251–64. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9165-y> PMID: 21789650

26. Nan W, Rodrigues JP, Ma J, Qu X, Wan F, Mak PI, et al. Individual alpha neurofeedback training effect on short term memory. *Int J Psychophysiol [Internet].* 2012; 86(1):83–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.07.182> PMID: 22864258

27. Бранюк С.В. Зміни P300 при нейробіозворотному тренінгу у осіб літнього віку. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки, 2020, 1 (389)

28. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Издательство Таганрогского государственного радиотехнического университета, 1997. –102-104 с.

29. Tiago C. C. Pinto, Leonardo Machado, Tatiana M. Bulgacov, Antônio L. Rodrigues-Júnior, Maria L. G. Costa. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? // *International Psychogeriatrics.* — 04 2019. — Т. 31, вып. 4. — С. 491–504. — ISSN 1741-203X. — doi:10.1017/S1041610218001370.

30. Бранюк С.В. Вплив нейрофідбек тренінгу на виконавчі функції у осіб похилого віку. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки, 2018, 8 (381)

31. Безруков, В. В.; Бачинська, Н.Ю.; Холін, В.О.; Демченко, О.В.; Полетаєва, К.М.; Шулькевич, А.А. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні:Метод. рек; Київ, 2007, 32 с.

32. Polich J. P300 in clinical applications: meaning, method, and measurement *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields 3rd ed.* Eds. E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva. Baltimore: William & Wilkins 1993; 35–60.

33. Polich J. P300 from a passive auditory paradigm. *EEG Clin Neurophysiol* 1989; 74: 312–320.

34. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Издательство Таганрогского государственного радиотехнического университета, 1997. –102-104 с.

35. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Издательство Таганрогского государственного радиотехнического университета, 1997. –110-116 с.

36. Shestakova, A.N.; Service,E.; Gorin, A.A.; Krugliakova, E.S. Cortical responses of 7–10-year-old children to easy and difficult contrasts in discrimination of pseudowords. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics;*2015,Vol. 12,N 4, pp64–80.

37. Soveri, A.; Antfolk, J.; Karlsson, L.; Salo, B.; Laine, M. Working memory training revisited: A multi-level meta-analysis of n-back training studies. *Psychon. Bull. Rev.* 2017, 24, 1077–1096.

38. Nouchi, R.; Nouchi, H.; Dinet, J.; Kawashima, R. Cognitive Training with Neurofeedback Using NIRS Improved Cognitive Functions in Young Adults: Evidence from a Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2022, 12, 5.

39. Acevedo, B.P.; Dattatri, N.; Le, J.; Lappinga, C.; Collins, N.L. Cognitive Training with Neurofeedback Using fNIRS Improves Cognitive Function in Older Adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 5531.

40. Hou, J.; Jiang, T.; Fu, J.; Su, B.; Wu, H.; Sun, R.; Zhang, T. The Long-Term Efficacy of Working Memory Training in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Randomized Controlled Trials. *J. Gerontol. Ser. B* 2020, 75, E174–E188.

41. Korkmaz O. E.; Aydemir O.; Oral E. A.; Ozbek I. Y.; Investigating the Effect of COVID-19 Infection on P300 Based BCI Application Performance: Traitement du Signal Vol. 38, No. 6, December, 2021, pp. 1767-1773 Journal homepage: <http://iieta.org/journals/ts>