

Обонятельная дисфункция как индикатор ранней стадии заболевания COVID-19

Е. В. Бигдай^{✉1}, В. О. Самойлов¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Елена Владимировна Бигдай,
ORCID: 0000-0001-6773-6141,
e-mail: bigday50@mail.ru

Владимир Олегович Самойлов,
ORCID: 0000-0003-4140-2957,
e-mail: bigday50@mail.ru

Для цитирования: Бигдай, Е. В.,
Самойлов, В. О. (2020)

Обонятельная дисфункция
как индикатор ранней стадии
заболевания COVID-19.

Интегративная физиология, т. 1,
№ 3, с. 187–195. DOI: 10.33910/2687-
1270-2020-1-3-187-195

Получена 20 мая 2020; прошла
рецензирование 22 июня 2020;
принята 28 июля 2020.

Финансирование: Работа
выполнена при финансовой
поддержке Программы
фундаментальных научных
исследований государственных
академий на 2014–2020 годы
(ГП-14, раздел 63).

Права: © Авторы (2020).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В литературе появились данные о внезапной потере обоняния у больных коронавирусной инфекцией. В этом обзоре приводятся результаты обследования пациентов, подтверждающие связь между COVID-19-инфицированием и anosmией. Anosmiю признают как один из самых явных симптомов, что позволяет предполагать нейротропность вируса, который является сайт-специфическим для обонятельной системы. В статье подчеркивается, что обонятельная дисфункция выявляется на ранней стадии заболевания и предшествует его основным симптомам. Поэтому потерю обоняния можно рассматривать как маркер доклинического проявления коронавирусной инфекции. В обзоре рассматриваются механизмы, лежащие в основе обонятельной дисфункции в обонятельном нейроэпителии и центральной нервной системе. В настоящее время возникла необходимость объективной оценки большой выборки пациентов, инфицированных COVID-19, на доклинической стадии заболевания. Для диагностики обонятельной дисфункции разработаны стандартные обонятельные тесты, позволяющие получить количественные данные, характеризующие различную степень нарушения обоняния. Эти тесты хорошо зарекомендовали себя для ранней диагностики таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. В условиях отсутствия медицинских тестов на коронавирус тестирование ольфакторной чувствительности может стать инструментом для выявления инфицирования на начальной стадии заболевания и бессимптомных пациентов для своевременной их самоизоляции.

Ключевые слова: COVID-19, anosmia, стандартные обонятельные тесты UPSIT, Sniffin' Sticks, обонятельный нейроэпителий.

Olfactory dysfunction as an indicator of early coronavirus infection

E. V. Bigday^{✉1}, V. O. Samoilov¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb.,
Saint Petersburg 199034, Russia

Abstract. Recently published studies provide data on a sudden loss of smell in patients with coronavirus infection. This review discusses the results of a patient survey that confirms the association between COVID-19 infection and anosmia. Anosmia is recognized as one of the most obvious symptoms.

Authors

Elena V. Bigday,
ORCID: 0000-0001-6773-6141,
e-mail: bigday50@mail.ru

Vladimir O. Samoilov,
ORCID: 0000-0003-4140-2957,
e-mail: bigday50@mail.ru

For citation: Bigday, E. V., Samoilov, V. O. (2020) Olfactory dysfunction as an indicator of early coronavirus infection. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 3, pp. 187–195. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-3-187-195

Received 20 May 2020; reviewed 22 June 2020; accepted 28 July 2020.

Funding: The paper was supported by the Programme for Basic Research of the Russian Academies of Sciences for 2014–2020 (GP-14, Field of Research 63).

Copyright: © The Authors (2020). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

The article emphasizes that olfactory dysfunction is detected at an early stage of the disease and precedes its main symptoms. Therefore, the loss of smell can be considered as a marker of the preclinical manifestation of coronavirus infection. The review discusses the mechanisms underlying olfactory dysfunction in the olfactory neuroepithelium and central nervous system. Currently, we face the need for an objective assessment of a large sample of patients infected with COVID-19 at the preclinical stage of the disease. Olfactory dysfunction is diagnosed through standard olfactory tests. The tests allow to obtain quantitative data on the degree of dysfunction of the sense of smell. In the absence of medical tests for coronavirus, olfactory sensitivity testing can become a tool for detecting infection at the initial stage of the disease as well as identifying asymptomatic patients for their timely isolation.

Keywords: COVID-19, anosmia, standard olfactory tests UPSIT, Sniffin' Sticks, olfactory neuroepithelium.

Введение

В связи с пандемией COVID-19 в СМИ и в научных публикациях появились данные о характерном признаке коронавирусной инфекции, который выражается в потере обоняния, приводящей к потере вкуса. В отличие от anosmia, которая возникает при всех вирусных заболеваниях (например, риновирус, грипп и аденовирус), особенностью коронавирусной инфекции является внезапная потеря обоняния без признаков насморка и отеков слизистой носа. Исследованиями этих симптомов занимается 38 стран и около 500 врачей со всего мира. Anosmia признают как один из самых явных симптомов, что позволяет предполагать нейротропность вируса, который является сайт-специфическим для обонятельной системы. Замечено, что anosmia проявляется либо на ранней стадии процесса заболевания, либо у пациентов с легкой формой заболевания или без конституциональных симптомов. Американская Академия отоларингологии и британская Ассоциация оториноларингологии рекомендуют добавить потерю обоняния в список первичных симптомов для скрининга COVID-19 (Худакис et al. 2020).

Литературные данные свидетельствуют о связи между anosmia и COVID-19. Так, в Иране провели онлайн-анкетирование 14 991 пациентов с подтвержденным COVID-19 в нескольких провинциях. Оказалось, что только в течение марта одновременно с эпидемией

COVID-19 было повышено число случаев внезапной anosmia (Bagheri et al. 2020; Brann et al. 2020; Hopkins, Kumar 2020).

Таким образом, возникла необходимость в исследовании обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции.

Роль обоняния в жизни человека

Обоняние является основной сенсорной модальностью, которая обеспечивает животным и человеку восприятие информации из внешнего мира. Обонятельная система человека представляет собой очень чувствительный детектор летучих химических веществ. Неповрежденная обонятельная система может определить незначительные концентрации пахучих молекул и идентифицировать их среди очень похожих химических структур. Роль обоняния у животных и человека обширна. Чувство запаха помогает идентифицировать пищу, оценивать ее качество и усиливать ее вкус. Активация хемосенсорных клеток предостерегает от потенциальных токсических веществ или патогенов. Активация хемосенсорных клеток в носовой полости инициирует процесс нейронального опознавания, который может влиять на поведение, гормональное состояние и эмоции. Таким образом, все одоранты могут использоваться животными для повышения шансов на выживание, позволяя им определять местонахождение источника пищи и избегать хищника и таких внешних опасностей, как пожар.

Пациенты со стойкой обонятельной дисфункцией подвержены стрессу и риску развития психических расстройств, особенно депрессии. Получены экспериментальные подтверждения тесной связи между потерей обонятельной функции и депрессивным поведением. Поэтому обоняние можно считать маркером депрессии (Croy et al. 2014). Поскольку проекции из обонятельной области перекрываются с областями нейронных сетей, связанных со страхом, специфичным для паники, то у людей, страдающих anosmией, может возникать паническое поведение (Wintermann et al. 2013).

Нарушения обоняния при вирусном инфицировании

Причин обонятельной дисфункции может быть несколько. Среди них выделяют генетические (Kallmann et al. 1944). Обоняние пропадает при черепно-мозговых травмах (Schofield et al. 2014), которые могут привести к ушибу или прямому повреждению обонятельных луковиц, вызывая в конечном итоге вырождение и гибель первичных сенсорных нейронов, расположенных в обонятельном эпителии (Holbrook, Leopold 2006). Из-за своего положения в носовой полости, соприкасающейся с вдыхаемым воздухом, обонятельные сенсорные нейроны считаются очень уязвимыми для действия таких биологически активных веществ, как воспалительные цитокины в слизи, продукты гранул эозинофилов, вдыхаемые токсины или химические вещества, а также патогенные микроорганизмы, бактерии или вирусы, которые могут привести к дегенерации и потере обонятельных клеток (Kern et al. 2000; Seiden 2004; Wrobel, Leopold 2004). Обоняние ухудшается с возрастом в результате нейродегенерации как сенсорных нейронов обонятельного эпителия, так и нейронов в центральной нервной системе (Gilbert et al. 2009; Richard et al. 2010).

Другой хорошо описанной, но не полностью понятной причиной anosмии или гипосмии является поствирусное обонятельное расстройство (PVOD). Поствирусная anosмия является одной из основных причин потери обоняния у почти 30% пациентов, которая наступает после проявления симптомов простуды. Но anosмия сохраняется и после лечения. Анализ биопсии обонятельной слизистой у пациентов с PVOD выявил признаки дегенеративных изменений, что подтверждает предположение о повреждении периферического отдела обонятельной сенсорной системы, вызывающего потерю обонятельной функции при PVOD (Seiden 2004).

Более 200 различных вирусов вызывают заболевание дыхательных путей. Причем в 15% случаев они относятся к ранее описанным коронавирусам. Вероятно, новый вирус COVID-19 также может вызвать anosмию у инфицированных пациентов (Hopkins, Kumar 2020)

В работе Ш. Т. Моэйн с соавторами (2020) нарушение обоняния было выявлено почти у всех COVID-19-инфицированных исследованных пациентов, но в разной степени: от anosмии (58% случаев) до легкой микросмии (13% случаев), и только у одного из 60 обследуемых (2%) обоняние сохранялось в норме (Moein et al. 2020). Это свидетельствует о том, что ослабление обонятельной функции является основным маркером инфекции SARS-CoV-2 и в сочетании с другими симптомами, по-видимому, является сильным прогностическим показателем инфицирования COVID-19.

При анализе данных, полученных от 1480 пациентов с гриппоподобными симптомами, в 68% случаев отмечалась потеря обоняния у COVID-19-позитивных субъектов, по сравнению с 16% у COVID-19-отрицательных пациентов (Yan et al. 2020).

В эти же сроки проводился анализ данных, полученных при компьютерном анкетировании 10 069 участников через 4 недели после начала эпидемии COVID-19. Результаты анализа подтвердили корреляцию между потерей обоняния и COVID-19, а также внезапное начало anosмии, которое участники отмечали у себя еще до момента заполнения анкеты (Bagheri et al. 2020). Раннее начало обонятельной дисфункции отмечалось у людей в возрасте до 40 лет, не имеющих симптомов коронавирусной инфекции. Следовательно, именно такие пациенты могут быть одними из скрытых носителей, способствующих быстрому распространению COVID-19 (Hopkins, Kumar 2020).

Предполагаемые механизмы нарушения обоняния

Все эти данные ставят вопрос о механизмах, лежащих в основе обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции (Brann et al. 2020). Хотя точная патофизиология поствирусной anosмии неясна, однако полагают, что в качестве одной из вероятных причин является повреждение рецепторных клеток обонятельного нейроэпителия.

Обонятельный нейроэпителий представляет собой структуру, состоящую из нескольких типов клеток. Способность воспринимать запахи принадлежит зрелым обонятельным

сенсорным нейронам. Свои дендриты, увенчанные обонятельными жгутиками, они посылают к апикальной поверхности, обращенной к внешней среде, а аксоны — в обонятельную луковицу (Kulaga et al. 2004; Williams et al. 2014). Обонятельные жгутики экспрессируют молекулярные обонятельные рецепторы, специфические для данного запаха. Таким образом, на поверхности обонятельного эпителия образуется пространственная ринотопическая карта запахов, что свидетельствует о том, что уже на уровне периферического отдела обонятельной сенсорной системы осуществляется кодирование качества запаха. Поэтому сенсорные клетки отвечают за обнаружение запахов, поступающих в полость носа из окружающего воздуха, и за передачу информации о запахах в мозг (Saito et al. 1998).

Обонятельные сенсорные нейроны окружаются опорными клетками, которые, помимо опорной, выполняют фагоцитарную, секреторную (для поддержания местного солевого и водного баланса) функции и функцию детоксикации повреждающих агентов, проникающих в эпителий непосредственно из окружающей среды (Chen et al. 2014; Goldstein et al. 2016; Nomura et al. 2004).

Обонятельный нейроэпителий содержит базальные стволовые клетки, которые непрерывно обновляют популяцию обонятельных сенсорных нейронов, обеспечивая нейрогенез в течение всей жизни для поддержания интактной обонятельной системы (Barber, Coppola 2015; Roisen et al. 2001). Базальная зародышевая зона обонятельного эпителия — это активная нейрогенная ниша, способная вырабатывать новые нейроны из стволовых клеток. Идентифицировано несколько категорий различных популяций стволовых или прогениторных клеток обонятельного нейроэпителия, а также типы клеток-потомков, которые они могут производить (Chen et al. 2014; Goldstein et al. 2016).

Стволовые клетки включают в себя глобулярные базальные клетки, которые в основном отвечают за регенерацию первичных сенсорных нейронов во время нормального эпителиального оборота, и горизонтальные базальные клетки. Последние действуют как активированные резервные стволовые клетки при прямом повреждении эпителия с потерей опорных клеток наряду с рецепторными. Они обеспечивают пролиферацию и способствуют восстановлению обонятельного эпителия (Leung et al. 2007).

Обонятельный эпителий содержит также дополнительные типы клеток, включая микро-

виллярные, которые могут действовать как сенсорные клетки, и секретирующие слизь клетки железы Боумена (Nomura et al. 2004).

Таким образом, ольфакторный нейроэпителий является высокоустойчивой нейропролиферативной зоной, содержащей как резервные, так и активные популяции стволовых клеток, реагирующих на сигналы обратной связи и множественные регуляторные механизмы для поддержания эпителиального гомеостаза (Choi, Goldstein 2018).

Показано, что коронавирус CoV-2 — как SARS-CoV — заражает клетки посредством взаимодействия между его спайковым (S) белком и белком ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) на клетках-мишенях; это взаимодействие требует расщепления S белка протеазой клеточной поверхности TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза, продукт гена *TMPRSS2*). Результаты показывают, что опорные клетки, клетки железы Боумена и горизонтальные стволовые клетки в обонятельном эпителии коэкспрессируют ассоциированный с входом CoV молекулы ACE2 и TMPRSS2, не экспрессирующиеся в зрелых рецепторных нейронах.

Следовательно, CoV-2 напрямую не входит в сенсорные нейроны, а вместо этого нацеливается на опорные и стволовые клетки, инфицирование которых может быть причиной anosмии и связанной с ней обонятельной дисфункции у пациентов с COVID-19. Поэтому паттерны экспрессии генов в обонятельных опорных и стволовых клетках имеют важное значение для клинического наблюдения anosмии у пациентов с COVID-19 (Brann et al. 2020; Hoffmann et al. 2020; Li et al. 2003). Таким образом, считается, что ACE2 и TMPRSS2 обязывают CoV-2 инфицировать клетки.

Выявлено значительное разнообразие среди вирусов по характеру и степени повреждения обонятельного эпителия. Так, заражение крыс коронавирусом также вызывает повреждение опорных клеток в нем. Однако при инфицировании SDAV (Sialodacryoadenitis virus — коронавирусом) заражение нейроэпителиальной ткани возникает через несколько дней после повреждения респираторного эпителия и сопровождается потерей не только его ресничек, но и обонятельных жгутиков сенсорных нейронов (Bihun, Percy 1995).

Вероятно, и при инфекции CoV-2 у человека повреждение опорных клеток в обонятельном эпителии может вызывать удаление обонятельных жгутиков с поверхности сенсорных нейронов, исключая возможность их взаимодействия

с обонятельным стимулом с последующим нарушением всей архитектуры обонятельного эпителия.

Обонятельные рецепторные нейроны экспрессируют белки обонятельных рецепторов в жгутиковой мембране наряду с другими компонентами сигнальной трансдукции, такими как специфические для обоняния G-белки и ионные каналы (Williams et al. 2014). Следовательно, если жгутики отсутствуют или имеют дефекты, обнаружение запахов не может осуществиться.

Таким образом, коронавирусная инфекция опорных клеток может быть достаточной, чтобы вызвать каскадное повреждение в обонятельном эпителии, которое завершается нарушением функции обонятельных клеток.

Считают, что потеря обонятельных сенсорных нейронов может возникать из-за аномалий в функции базальных клеток (Lauman et al. 2009). Возможно, что инфекция горизонтальных базальных клеток, которые экспрессируют ACE2 и TMPRSS2, также способствует обонятельной дисфункции.

Полагают, что при коронавирусном инфицировании повреждение этих клеток является причиной развития anosмии. Это обуславливается тем, что при медленной скорости нейрогенеза, наблюдаемой в обонятельном эпителии, гибель опорных клеток и неспособность горизонтальных базальных клеток эффективно возобновлять популяцию зрелых сенсорных нейронов приводит к anosмии. Кроме того, повреждение горизонтальных базальных клеток может вызвать нарушение дифференцировки предшественников нейронов, подавляя текущий нейрогенез (Lin et al. 2017).

В результате в эпителиальной ткани могут накапливаться незрелые сенсорные нейроны, не способные реагировать на специфические обонятельные стимулы и, вследствие этого, адекватно выполнять обонятельную функцию.

ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются также в микровиллярных клетках и клетках железы Боумена, входящих в состав обонятельного эпителия. Эти клетки регулируют локальный ионный баланс. Поэтому повреждение микровиллярных клеток в обонятельной выстилке может изменить ионные градиенты в окружающей среде и, следовательно, изменить функциональные свойства сенсорных нейронов. Повреждение клеток железы Боумена также может способствовать обонятельной дисфункции, так как поражения этого типа клеток связаны с широким нарушением не только обонятельного нейроэпителия, но и обонятельной луковицы (Eriksson, Brittebo 1995).

Выявлена одна интересная особенность, которая заключается в том, что обонятельные сенсорные нейроны мыши и человека способны экспрессировать несколько молекул, имеющих отношение к проникновению коронавируса в клетки. Этот вывод предполагает механизмы, с помощью которых различные коронавирусы могут заражать обонятельные рецепторные клетки.

Интересно отметить, что у юных мышей, в отличие от взрослых, наблюдались более низкие уровни экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в клетках респираторного и обонятельного эпителиев (Brann et al. 2020). Вероятно, с этим связано поражение новым вирусом главным образом пожилых пациентов.

Поскольку распознавание, трансдукция и начальное кодирование запаха происходит в периферическом отделе обонятельной сенсорной системы, очевидно, что для нормальной обонятельной функции необходимо поддержание популяции зрелых обонятельных сенсорных нейронов, экспрессирующих данный обонятельный рецептор, аксоны которых сходятся только к конкретным гломерулам в луковице, где они образуют синапсы с митральными или тафтинговыми клетками, образуя в ней пространственную карту запахов (Mombaerts et al. 1996).

Несмотря на то, что многие исследования были сосредоточены на нейроэпителиальных изменениях у пациентов с поствирусной обонятельной дисфункцией, исследования на животных показали, что вирусы могут повредить центральные обонятельные пути и различные области мозга, включая обонятельные структуры высшего порядка. Дисфункция центральной нервной системы наблюдалась у 36,4% пациентов с COVID-19 и проявлялась в различных неврологических симптомах, связанных с ЦНС (Mao et al. 2020).

Многие вирусы, в том числе коронавирусы, распространяются из носового эпителия к обонятельной луковице и грушевидной коре. Предполагается, что эта форма центральной инфекции опосредует обонятельный дефицит даже в отсутствие длительного повреждения обонятельного эпителия (Barnett, Perlman 1993; Bohmwald et al. 2018; Doty et al. 2019; Li et al. 2020; Netland et al. 2008; Wheeler et al. 2017; Youngentob et al. 2001).

Многие вирусы, размножаясь в клетках легочной ткани, вызывают снижение скорости диффузии газов в легких, уменьшая альвеолярный газообмен. В результате в ЦНС развивается гипоксия, увеличивается анаэробный

метаболизм в митохондриях клеток головного мозга. В результате возникает серьезное повреждение структуры и функции нервной системы, включая ишемические изменения нейронов, обусловленные метаболическими нарушениями и гипоксией во время острой фазы болезни (Abdenmour et al. 2012).

Анализ данных, полученных от пациентов с COVID-19, показал, что они страдают от тяжелой гипоксии. Почти у 40% пациентов с коронавирусной инфекцией развиваются симптомы дисфункции головного мозга, которая может вызывать инфекционную токсическую энцефалопатию (Wu et al. 2020).

Ослабление функции ЦНС может привести к нарушению когнитивных функций у больных коронавирусной инфекцией. Это предположение подтверждается потерей способности инфицированных пациентов идентифицировать запахи, которую наблюдали Доти и др. (Doty et al. 2019).

Предложено несколько механизмов поражения ЦНС нейротропными вирусами. К их числу относится нейронный путь их проникновения в центральную нервную систему через обонятельные нейроны. Прямые проекции аксонов обонятельных сенсорных нейронов в обонятельную луковицу формируют уникальную анатомическую организацию обонятельных нервов и обонятельной луковицы, напрямую соединяющую полость носа с передним мозгом. Через этот канал между назальным эпителием и ЦНС коронавирус может попасть в мозг через обонятельный тракт на ранних стадиях инфекции или назальной вакцинации (Desforges et al. 2020; Mori 2015).

Однако, возможно, коронавирус из слизистой оболочки носа может достигать головного мозга через механизмы, независимые от аксонального транспорта из сенсорных нейронов, через обонятельный нерв и обонятельную луковицу и через 7 дней после заражения вызвать воспалительную и демиелинизирующую реакции (Gu et al. 2005).

Таким образом, CoV может проникать в ЦНС с периферии через нервные пути. Этот вывод относится и к COVID-19-инфицированным, поскольку пациенты часто страдают от тяжелой гипоксии, которая может вызвать последующее повреждение нервной системы, сопровождающееся нарушениями когнитивных функций.

Такое развитие событий убеждает в необходимости объективной оценки большой выборки пациентов, инфицированных COVID-19, на доклинической стадии заболевания.

Заключение

По сведениям врачей, заражение COVID-19 сопровождается внезапной потерей обоняния, которая предшествует основным характерным симптомам заболевания и является признаком более легкой формы COVID-19. Чтобы понять, является ли ранняя anosmia предшественником коронавирусной инфекции, в 38 странах ведется беспрецедентное международное исследование симптомов COVID-19 у страдающих этой инфекцией пациентов с потерей обоняния. Полагают, что если вирус SARS-CoV-2 изначально концентрируется в верхних дыхательных путях, вызывая обонятельную дисфункцию, то ее выявление может снизить риски более тяжелой и быстро развивающейся пневмонии.

Полагают, что тестирование обоняния может помочь идентифицировать пациентов с COVID-19, которые нуждаются в раннем лечении или карантине (Moein et al. 2020). Поскольку обонятельная дисфункция наблюдается у бессимптомных субъектов, объективная количественная оценка обонятельной функции позволит своевременно изолировать их и уменьшить количество бессимптомных лиц, которые не осознают необходимости самоизоляции (Hopkins, Kumar 2020).

Разработаны различные стандартные обонятельные тесты, среди которых особой популярностью пользуется UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), применявшийся в большом количестве исследований, особенно касающихся нейродегенеративных заболеваний (Doty et al. 1984).

По способности человека идентифицировать запахи появляется возможность характеризовать обонятельную функцию не только периферического, но и центрального отдела обонятельного анализатора, что дает в руки исследователя инструмент для выявления ранних когнитивных нарушений, частным случаем которых является ослабление рабочей памяти, которые могут быть последствием коронавирусной инфекции (Verneti et al. 2016).

В работах по исследованию пациентов с COVID-19 использовали главным образом UPSIT. Но он не выявляет дисфункцию обонятельного нейроэпителия, так как не предусматривает определения порогов обонятельного обнаружения запахов. Однако, как следует из выше сказанного, уже на ранних этапах заболевания коронавирусной инфекцией страдает именно сенсорный эпителий. Для оценки периферического отдела обонятельного анализатора в качестве стандартного обонятельного

теста исследователи пользуются «Sniffin' Sticks» (Oleszkiewicz et al. 2019). Преимуществом этого теста является возможность получить информацию также по способности дискриминировать и идентифицировать запахи. Тестирование каждого человека занимает до 30 минут. В результате за короткое время врач получает полную характеристику функционального состояния обонятельной сенсорной системы от периферии

до центральной нервной системы уже на раннем этапе коронавирусной инфекции.

Следовательно, в условиях отсутствия медицинских тестов на коронавирус тестирование обонятельной чувствительности может стать инструментом для выявления инфицирования на начальной стадии заболевания и бессимптомных пациентов для своевременной их самоизоляции.

References

- Abdenmour, L., Zeghal, C., Deme, M., Puybasset, L. (2012) Interaction cerveau-poumon [Interaction brain-lungs]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 31, no. 6, pp. e101–e107. PMID: 22694980. DOI: 10.1016/j.annfar.2012.04.013 (In French)
- Bagheri, S. H., Asghari, A., Farhadi, M. et al. (2020) Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*, vol. 34, no. 1, pp. 446–452. DOI: 10.1101/2020.03.23.20041889 (In English)
- Barber, C. N., Coppola, D. M. (2015) Compensatory plasticity in the olfactory epithelium: Age, timing, and reversibility. *Journal of Neurophysiology*, vol. 114, no. 3, pp. 2023–2032. PMID: 26269548. DOI: 10.1152/jn.00076.2015 (In English)
- Barnett, E. M., Perlman, S. (1993) The olfactory nerve and not the trigeminal nerve is the major site of CNS entry for mouse hepatitis virus, strain JHM. *Virology*, vol. 194, no. 1, pp. 185–191. PMID: 8386871. DOI: 10.1006/viro.1993.1248 (In English)
- Bihun, C. G., Percy, D. H. (1995) Morphologic changes in the nasal cavity associated with sialodacryoadenitis virus infection in the Wistar rat. *Veterinary Pathology*, vol. 32, no. 1, pp. 1–10. PMID: 7725592. DOI: 10.1177/030098589503200101 (In English)
- Bohmwald, K., Gálvez, N.M.S., Ríos, M., Kalergis, A. M. (2018) Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 12, article 386. PMID: 30416428. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386 (In English)
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C. et al. (2020) Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances*, vol. 6, no. 31, article eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801 (In English)
- Chen, C. R., Kachramanoglou, C., Li, D. et al. (2014) Anatomy and cellular constituents of the human olfactory mucosa: A review. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, vol. 75, no. 5, pp. 293–300. PMID: 25302141. DOI: 10.1055/s-0033-1361837 (In English)
- Choi, R., Goldstein, B. J. (2018) Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, vol. 3, no 1, pp. 35–42. PMID: 29492466. DOI: 10.1002/lio2.135 (In English)
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J. et al. (2014) Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of Affective Disorders*, vol. 160, pp. 80–86. PMID: 24445134. DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.026 (In English)
- Desforges, M., Coupanec, A. L., Dubeau, P. et al. (2020) Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*, vol. 12, no. 1, article 14. PMID: 31861926. DOI: 10.3390/v12010014 (In English)
- Doty, R. L. (2019) Systemic diseases and disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 164, pp. 361–387. PMID: 31604558. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00021-6 (In English)
- Doty, R. L., Shaman, P., Dann, M. (1984) Development of the University of Pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, vol. 32, no. 3, pp. 489–502. PMID: 6463130. DOI: 10.1016/0031-9384(84)90269-5 (In English)
- Doty, R. L., Wylie, C., Potter, M. (2019) Clinical validation of the olfactory detection threshold module of the Snap & Sniff® olfactory test system. *International Forum of Allergy & Rhinology*, vol. 9, no. 9, pp. 986–992. PMID: 31283113. DOI: 10.1002/alr.22377 (In English)
- Eriksson, C., Brittebo, E. B. (1995) Dichlobenil in the fetal and neonatal mouse olfactory mucosa. *Toxicology*, vol. 96, no. 2, pp. 93–104. PMID: 7886688. DOI: 10.1016/0300-483x(94)02914-g (In English)
- Gilbert, P. E., Pirogovsky, E., Brushfield, A. M. et al. (2009) Age-related changes in associative learning for olfactory and visual stimuli in rodents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1170, no. 1, pp. 718–724. PMID: 19686218. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03929.x (In English)

- Goldstein, B. J., Goss, G. M., Choi, R. et al. (2016) Contribution of Polycomb group proteins to olfactory basal stem cell self-renewal in a novel c-KIT1 culture model and in vivo. *Development*, vol. 143, no. 23, pp. 4394–4404. PMID: 27789621. DOI: 10.1242/dev.142653 (In English)
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B. et al. (2005) Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 202, no. 3, pp. 415–424. PMID: 16043521. DOI: 10.1084/jem.20050828 (In English)
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. et al. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271–280. PMID: 32142651. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052 (In English)
- Holbrook, E. H., Leopold, D. A. (2006) An updated review of clinical olfaction. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 14, no. 1, pp. 23–28. PMID: 16467634. DOI: 10.1097/01.moo.0000193174.77321.39 (In English)
- Hopkins, C., Kumar, N. (2020) Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. *ENT UK*. [Online]. Available at: <https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection> (accessed 20.06.2020). (In English)
- Kallmann, F., Schoenfeld, W. A., Barrera, S. E. (1944) The genetic aspects of primary eunuchoidism. *American Journal of Mental Deficiency*, vol. 48, pp. 203–236. (In English)
- Kern, R. C., Quinn, B., Rosseau, G., Farbman, A. I. (2000) Post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, vol. 110, no. 12, pp. 2106–2109. PMID: 11129030. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00025 (In English)
- Kulaga, H. M., Leitch, C. C., Eichers, E. R. et al. (2004) Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nature Genetics*, vol. 36, no. 9, pp. 994–998. PMID: 15322545. DOI: 10.1038/ng1418 (In English)
- Layman, W. S., McEwen, D. P., Beyer, L. A. et al. (2009) Defects in neural stem cell proliferation and olfaction in *Chd7* deficient mice indicate a mechanism for hyposmia in human CHARGE syndrome. *Human Molecular Genetics*, vol. 18, no. 11, pp. 1909–1923. PMID: 19279158. DOI: 10.1093/hmg/ddp112 (In English)
- Leung, C. T., Coulombe, P. A., Reed, R. R. (2007) Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 6, pp. 720–726. PMID: 17468753. DOI: 10.1038/nn1882 (In English)
- Li, Y.-C., Bai, W.-Z., Hashikawa, T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 6, pp. 552–555. PMID: 32104915. DOI: 10.1002/jmv.25728 (In English)
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N. et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, vol. 426, no. 6965, pp. 450–454. PMID: 14647384. DOI: 10.1038/nature02145 (In English)
- Lin, B., Coleman, J. H., Peterson, J. N. et al. (2017) injury induces endogenous reprogramming and dedifferentiation of neuronal progenitors to multipotency. *Cell Stem Cell*, vol. 21, no. 6, pp. 761–774. PMID: 29174332. DOI: 10.1016/j.stem.2017.09.008 (In English)
- Mao, L., Jin, H., Wang, M. et al. (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, vol. 77, no. 6, pp. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127 (In English)
- Moein, Sh. T., Hashemian, S. M. R., Mansourafshar, B. et al. (2020) Smell dysfunction: A biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*, vol. 10, no. 8, pp. 944–950. PMID: 32301284. DOI: 10.1002/alr.22587 (In English)
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C. et al. (1996) Visualizing an olfactory sensory map. *Cell*, vol. 87, no. 4, pp. 675–686. PMID: 8929536. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81387-2 (In English)
- Mori, I. (2015) Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virologica*, vol. 59, no. 4, pp. 338–349. PMID: 26666182. DOI: 10.4149/av_2015_04_338 (In English)
- Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S. et al. (2008) Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*, vol. 82, no. 15, pp. 7264–7275. PMID: 18495771. DOI: 10.1128/JVI.00737-08 (In English)
- Nomura, T., Tokahashi, S., Ushiki, T. (2004) Cytoarchitecture of the normal rat olfactory epithelium: Light and scanning microscopic studies. *Archives of Histology and Cytology*, vol. 67, no. 2, pp. 159–170. PMID: 15468955. DOI: 10.1679/aohc.67.159 (In English)
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I. et al. (2019) Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 276, no. 3, pp. 719–728. PMID: 30554358. DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1 (In English)
- Richard, M., Taylor, S. R., Greer, C.A. (2010) Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 35, pp. 15613–15618. PMID: 20679234. DOI: 10.1073/pnas.1007931107 (In English)
- Roisen, F. J., Klueber, K. M., Lu, C. L. et al. (2001) Adult human olfactory stem cells. *Brain Research*, vol. 890, no. 1, pp. 11–22. PMID: 11164764. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)03016-x (In English)
- Saito, H., Mimmack, M., Kishimoto, J. et al. (1998) Expression of olfactory receptors, G-proteins and AxCAMs during the development and maturation of olfactory sensory neurons in the mouse. *Developmental Brain Research*, vol. 110, no. 1, pp. 69–81. PMID: 9733924. DOI: 10.1016/s0165-3806(98)00096-0 (In English)

- Schofield, P. W., Moore, T. M., Gardner, A. (2014) Traumatic brain injury and olfaction: A systematic review. *Frontiers in Neurology*, vol. 5, article 5. PMID: 24478752. DOI: 10.3389/fneur.2014.00005 (In English)
- Seiden, A. M. (2004) Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 37, no. 6, pp. 1159–1166. PMID: 15563908. DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.007 (In English)
- Vernetti, P. M., Rossi, M., Cerquetti, D. et al. (2016) Comparison of olfactory identification patterns among Parkinson's disease patients from different countries. *Chemical Senses*, vol. 41, no. 1, pp. 77–83. PMID: 26512070. DOI: 10.1093/chemse/bjv062 (In English)
- Wheeler, D. L., Athmer, J., Meyerholz, D. K., Perlman, S. (2017) Murine olfactory bulb interneurons survive infection with a neurotropic coronavirus. *Journal of Virology*, vol. 91, no. 22, article e01099-17. PMID: 28835503. DOI: 10.1128/JVI.01099-17 (In English)
- Williams, C. L., McIntyre, J. C., Norris, S. R. et al. (2014) Direct evidence for BBSome-associated intraflagellar transport reveals distinct properties of native mammalian cilia. *Nature Communications*, vol. 5, article 5813. PMID: 25504142. DOI: 10.1038/ncomms6813 (In English)
- Wintermann, G.-B., Donix, M., Joraschky, P. et al. (2013) Altered olfactory processing of stress related body odors and artificial odors in patients with panic disorder. *PLoS One*, vol. 8, no. 9, article e74655. PMID: 24086358. DOI: 10.1371/journal.pone.0074655 (In English)
- Wrobel, B. B., Leopold, D. A. (2004) Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 37, no. 6, pp. 1127–1142. PMID: 15563906. DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.010 (In English)
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z. et al. (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, pp. 18–22. PMID: 32240762. DOI: 10.1016%2Fj.bbi.2020.03.031 (In English)
- Xydakis, M. S., Dehgani-Mobaraki, P., Holbrook, E. H. et al. (2020) Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 20, no. 9, pp. 1015–1016. PMID: 32304629. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0 (In English)
- Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P. et al. (2020) Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology*, vol. 10, no. 7, pp. 806–813. PMID: 32279441. DOI: 10.1111/alr.22579 (In English)
- Youngentob, S. L., Schwob, J. E., Saha, S. et al. (2001) Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chemical Senses*, vol. 26, no. 8, pp. 953–963. PMID: 11595672. DOI: 10.1093/chemse/26.8.953 (In English)