

*О.М. НАУМЕНКО<sup>1</sup>, Д.І. ЗАБОЛОТНИЙ<sup>2</sup>, Ю.В. ДЄЄВА<sup>1</sup>,  
Д.Д. ЗАБОЛОТНА<sup>2</sup>*

## **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО РИНОСИНУСИТУ ПРИ COVID-19. ПОГЛЯД ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА**

*<sup>1</sup>Кафедра оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Дєєва)  
НМУ імені О. О. Богомольця;*

*<sup>2</sup>ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України”  
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, вперше зафіксована у грудні 2019 р. в місті Ухань, Китай, швидко поширилась по всьому світу [1, 2]. Станом на 20 жовтня 2020 р. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я характеризує дане захворювання як пандемію і глобальну надзвичайну ситуацію.

До провідних клінічних проявів COVID-19 відносяться: лихоманка, сухий кашель та задишка. У деяких інфікованих захворювання супроводжується також іншими симптомами, такими як головний біль, міалгія, світлобоязнь, біль в горлі та інші [2-4]. Носова порожнина, з огляду на те, що вона є вхідними воротами інфекції, грає важливу роль в розвитку захворювання. Слизова оболонка носової порожнини здійснює перший контакт з вірусом, саме тому від її стану залежить вираженість симптомів та навіть подальший перебіг захворювання.

Зі зростанням кількості випадків захворювання на COVID-19, лікарями-інфекціоністами на початку пандемії було відмічено, що значна кількість пацієнтів скаржиться на раптовий початок нюхової дисфункції (НД), яка виникає на 3-4-у добу від початку клінічних проявів. Враховуючи вище наведені дані та розповсюдженість симптому у значній кількості лабораторно підтверджених випадків захворювання на коронавірус, природа виникнення гіпо- і аносмії

у даної групи пацієнтів зацікавила лікарів-отоларингологів.

Поширеність нюхової дисфункції серед пацієнтів з COVID-19 досягає 85,6% і майже рівномірно пов'язана з супутньою смаковою дисфункцією, або повною втраченою смаку [5, 23, 26]. Нещодавнє дослідження American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery “COVID-19 Anosmia Reporting Tool” за участю 237 пацієнтів, хворих на коронавірус, що перенесли аносмію, демонструє дані щодо можливості виникнення дисфункції нюхового нерва на будь-якому етапі клінічного перебігу захворювання, але зазвичай виникає на його початку [6, 24, 25].

Моеїн та інші вчені Пенсильванського Університету (США) об'єктивно підтвердили НД у пацієнтів, що мають позитивний результат ПЛР-тесту на COVID-19, методом нюхових тестів, використовуючи різні запахи. Результати дослідження демонструють наявність НД у 98 % пацієнтів.

Нюхова дисфункція – патофізіологічно обґрунтований прояв перебігу COVID-19 [7]. Ангіотензин-перетворюючий фермент-2 (АПФ-2), що в значній кількості міститься в клітинах слизової оболонки порожнини носа, зокрема у війчастому епітелії та бокалоподібних клітинах, виступає рецептором для SARS-CoV-2 [8, 9]. Крім того, реплікація вірусу, за даними наукових досліджень,

відбувається саме в носовій порожнині, про що свідчать найвищі вірусні титри [10]. Нарешті, група коронавірусів демонструє значну нейротропну дію саме до нюхового нерву, як було виявлено при експериментальних дослідженнях, проведених на тваринних моделях [11-13].

В свою чергу, для лікарів-оториноларингологів сьогодні цікавим є зв'язок алергічних захворювань з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ). У зв'язку зі значним ростом частоти алергічних захворювань у всьому світі, в останні роки проводяться міжнародні дослідження механізмів впливу вірусів на виникнення і характер перебігу алергії. Зокрема, в дослідженні С.В. Зайкова, Л.В. Кузнецова, Л.С. Осипова, А. П. Назаренко "Особливості риніту при ГРВІ" (Укр. мед. часопис. 2013; 5(97)-IX/X) описані патогенетичні механізми, завдяки яким віруси викликають загострення та/або погіршення перебігу алергічних захворювань дихальних шляхів, а також медіаторні системи, завдяки яким вірусна інфекція впливає на раннє формування алергічної активності. Існують данні про те, що при грипі та ГРВІ рівень гістаміну достовірно підвищується на 2-5-у добу від початку захворювання з піком на 2-у добу. Добова кількість гістаміну і його метаболітів в крові при грипі відповідає кількості гістаміну при загостренні алергічних захворювань [14].

Як ми вже знаємо, SARS-CoV-2 має високу спорідненість до ангіотензин-перетворюючого ферменту-2, як свого клітинного рецептору, тому вища експресія АПФ-2 підвищує *in vitro* спорідненість до SARS-CoV-2 [15, 16].

Існують дані, що астма та інші алергічні захворювання не є ризиковим фактором розвитку COVID-19 – це демонструє знижена генна експресія АПФ-2 в клітинах епітелію верхніх та нижніх дихальних шляхів у пацієнтів з лабораторно-підтвердженими вищенаведеними діагнозами [1, 18].

Щоб перевірити цю гіпотезу, було проведено дослідження в 3 групах пацієнтів, включаючи дорослих та дітей, для виявлення, як саме астма та респіраторна алергія пов'язані зі зниженим вмістом АПФ-2 в клітинах дихальних шляхів. У всіх 3 групах досліджуваних було проведено цитологічні

дослідження матеріалу, отриманого з верхніх і нижніх дихальних шляхів і виділено РНК [19]. Диференціальна експресія АПФ-2 оцінювалась за допомогою зваженої лінійної моделі змішаних ефектів (лімми).

Діти з підтвердженим діагнозом бронхіальної астми, що проживають у міських кварталах, були зараховані до 1-ї групи проспективно і пренатально. До групи було включено 318 осіб, які мали результати зішкрібу епітелію дихальних шляхів, проведеного у віці 11 років. Епізоди астми були зафіксовані в 10-річному віці, а атопічний статус визначався за ступенем сенсibiliзації: (нема або мінімальна; низька; середня; висока). Додаткові біомаркери, включаючи фракцію азоту, що видихається, периферичний рівень еозинофілів в крові і загальний рівень IgE оцінювались за допомогою стандартних методів.

До 2-ї групи було зараховано 24 дорослих пацієнтів з алергічним ринітом на алергокомпоненти kota, що не мали симптомів астми в попередньому році.

В ході експерименту було змодельовано прямий вплив алергену на досліджуваних осіб і, як результат – виникнення алергічної реакції. Після вивчення зразків епітелію дихальних шляхів, що були взяті до впливу алергену та після нього, китайські вчені відмітили зниження рівня експресії АПФ-2 в обох зразках.

3-я група досліджуваних включала 23 дорослих з підтвердженою астмою в легкій формі перебігу, які не проходили попереднє лікування даного захворювання. Вони були тестовані шляхом бронхопровокації на алергени до кліща домашнього пилу, амброзії або алергокомпоненти kota, як було описано раніше [20].

Як видно з даних діаграм (рис. 1), представлених в дослідженні D.J. Jackson, W.W. Busse, L.B. Bacharier "Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2", опублікованої 22 квітня 2020 р. в "The Journal of Allergy and Clinical Immunology" (<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>), експресія АПФ-2 (ACE-2) знижується в клітинах епітелію носової порожнини у дітей з підтвердженою алергічною сенсibiliзацією (Sens) і бронхіальною астмою.

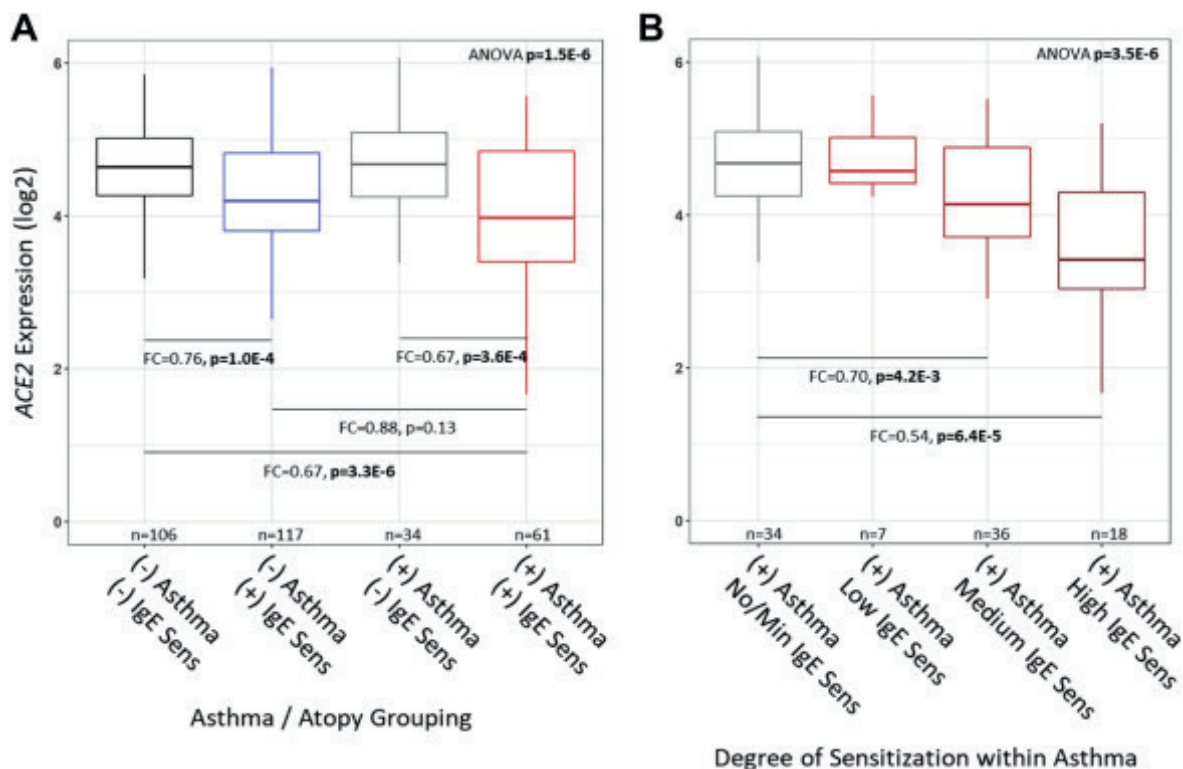


Рис. 1. Експресія ACE2 знижена в назальному епітелії дітей з алергічною сенсibiliзацією (Sens) і алергічною астмою.

A: Рівні експресії ACE2 в зішкрібах назального епітелію 11-річних дітей 2-ї групи з бронхіальною астмою, встановленою в 10-річному віці (дихотомія: немає (-) або так (+), траєкторія сенсibiliзації IgE у віці 10 років; дихотомія: немає/мінім. IgE-сенсibiliзований (-) або IgE-сенсibiliзований (+)) доменструють більш низькі рівні ACE2 у дітей з atopією і atopічною астмою.

B: Експресія ACE2 у дітей з астмою 2-ї групи, підрозділ відповідно до ступеню сенсibiliзації IgE, демонструє прогресивно більш низькі рівні ACE2 відповідно до ступеню сенсibiliзації IgE. Діти з астмою і найвищими рівнями IgE мали найнижчі рівні експресії ACE2. Рівні експресії представлено у вигляді log2. Показані медіанне значення (по горизонталі), межквартільний розмах (прямокутники) і 1,5-кратний межквартільний діапазон. Представлені FC призначені для значень, не перетворених в log2, щоб допомогти в інтерпретації величини ефекту.

Публікація італійських вчених висвітлює доведений нейротропізм коронавірусів людини, що базується на МРТ-дослідженні головного мозку 3 хворих на COVID-19, яке було проведено на 2-у добу від початку захворювання. Пацієнти скаржились на незначний сухий кашель, аносмію та розлади травлення. Температура тіла пацієнтів не підвищувалась. На тривимірних та двовимірних МРТ-зображеннях головного мозку з контрастуванням в режимі відновленої інверсії у правій звивині кори головного мозку була виявлена гіперінтенсивність, яка так само була присутня в нюхових цибулинах. Оскільки у багатьох пацієнтів в Італії спостерігається аносмія, а зміна кортикального сигналу свідчить про вірусну інфекцію, було проведено ПЛР-тест, який дав позитивні ре-

зультати для SARS-CoV-2. Під час подальшого спостереження на МРТ, проведеному через 28 діб, зміна сигналу в корі повністю зникла, а нюхові цибулини були тоншими і менш гіперінтенсивними. Пацієнти одужали. У двох інших пацієнтів із COVID-19 та аносмією, яким було проведено МРТ головного мозку через 12 та 25 діб від появи перших симптомів, не спостерігалось жодної патології головного мозку [21].

Не менш цікавим науковим спостереженням британських вчених стала клінічно підтверджена тропність коронавірусу до клітин нервової системи людини, що висвітлено в роботі “Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study”, опублікованій 25 червня 2020 р. в журналі

“THE LANCET, Psychiatry” [22] ([https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)). Дослідження виявляє широту неврологічних та нервово-психічних ускладнень інфекції COVID-19, включаючи інсульт, психози, змінений психічний стан та синдром, що нагадує деменцію. Під час експоненціальної фази пандемії Бенедикт Майкл, доктор наук з Ліверпульського університету, та його колеги створили онлайн-платформу під назвою CoroNerve для звітування про дослідження ускладнень COVID-19, які вражають мозок.

У період з 2 по 26 квітня клініцисти, які представляли неврологію, інсульт, психіатрію та інтенсивну терапію, описали 153 пацієнта (середній вік – 71 рік), госпіталізованих із COVID-19, у яких виявились певні нервово-психічні ускладнення. Найчастішим ускладненням була цереброваскулярна хвороба, яка зареєстрована у 77 (62%) пацієнтів, з яких 57 (74%) перенесли ішемічний інсульт, 9 (12%) – внутрішньомозкові крововиливи та 1 (1%) – васкуліт ЦНС. Цереброваскулярні порушення зустрічалися частіше серед пацієнтів старше 60 років. Змінений психічний статус (визначений як гостра зміна особистості, поведінки, пізнання чи свідомості) було другим найпоширенішим ускладненням, яке торкнулося 39 (31%) пацієнтів, з яких 9 (23%) мали невказану енцефалопатію, а 7 (18%) – енцефаліт. Решта 23 (59%) пацієнти зі зміненим психічним статусом виконали визначення клінічного випадку для психіатричних діагнозів, а 21 (92%) – це нові діагнози.

10 (43%) з 23 пацієнтів з нервово-психічними розладами мали психоз новонароджених, у 6 (26%) спостерігався нейрокогнітивний (дементоподібний) синдром, а у 4 (17%) – афективний розлад. У 7 (30%) пацієнтів був ще один психічний розлад, включаючи 1 випадок кататонії та 1 випадок манії. Близько половини пацієнтів, які відчували змінений психічний статус, були молодшими за 60 років [22].

В дослідженні німецьких вчених (2020 р.), проведених Sana Kliniken Ostholstein (Oldenburg, Germany), метою якого стало висвітлення організації боротьби з COVID-19 в Німеччині, представлені дані щодо скарг пацієнтів та їх розповсюдженості (рис. 2).

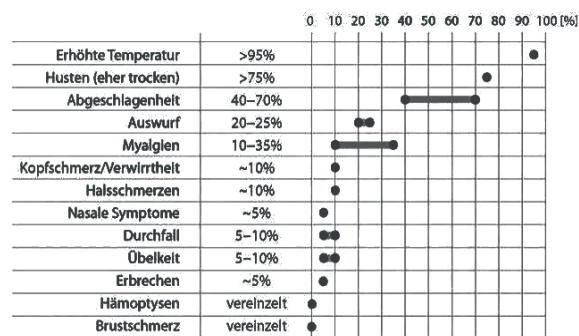


Рис. 2. Симптоми хворих на COVID-19 в Німеччині (Sana Kliniken Ostholstein, Oldenburg).

Підвищена температура тіла – більш ніж 95% пацієнтів з ПЛР+; кашель (сухий) – більш ніж 75 % пацієнтів; загальна слабкість – 70 %; виділення мокротиння – 25 %; міалгія – 35 %; головний біль/сплутаність свідомості – 10 %; біль в горлі – 10 %; назальні симптоми – 5 %; діарея – 10 %; нудота – 10 %; блювота – 5 %; кровохаркання – не відмічалось; біль в грудній клітині – не відмічався.

Враховуючи надзвичайну актуальність діагностики та лікування коронавірусної хвороби, оториноларингологами спільно з інфекціоністами Олександрівської клінічної лікарні міста Києва (ОКЛ), що відчайдушно працюють для збереження життя та здоров'я населення, було проведено опитування пацієнтів із підтвердженим (шляхом ПЛР-дослідження) COVID-19, що знаходяться на стаціонарному лікуванні в ОКЛ на предмет наявності ранніх симптомів захворювання і їх вираженості.

Були отримані такі дані.

Загальна кількість пацієнтів, хворих на коронавірус, що підтверджено методом ПЛР – 138 осіб. Пацієнти були розподілені на 4 групи відповідно до тяжкості перебігу, який базується на кількості наявних симптомів:

1-а група – безсимптомний перебіг – 9 (7,1%) осіб (19-33 років);

2-а група – легкий перебіг – 23 (17,2%) (20-50 років);

3-я група – перебіг середньої тяжкості – 45 (32,8%) (25-58 років);

4-а група – тяжкий перебіг – 61 (44,8%) (37-71 років).

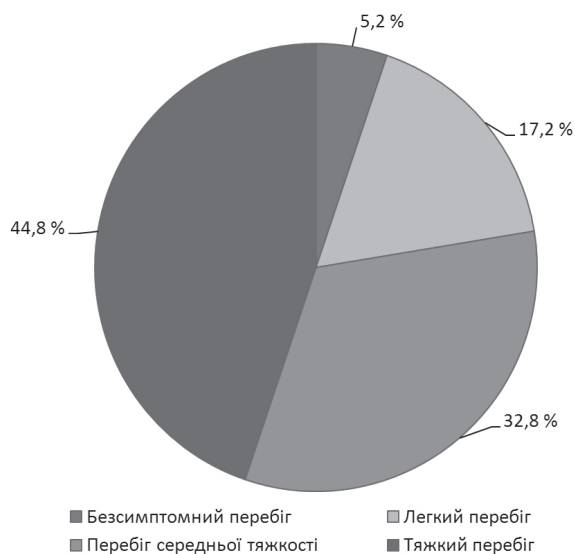


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за тяжкістю перебігу на основі наявних симптомів.

#### Симптоми:

- зниження або відсутність нюху – 17,2%;
- відсутність нюху + відсутність смаку – 19%;
- ізольована відсутність смаку – 1,7%;
- першіння в горлі – 19%;
- нежить – 1,7%;
- осиплість голосу – 5,2%;
- сухість в ротовій порожнині – 10,3%;
- зниження слуху – 0;
- біль в горлі – 0;
- загальна слабкість – 63,8%;
- кашель – 72,4%;
- озноб – 17,2%;
- зниження апетиту – 88%;
- задишка – 34,5%.

Виходячи з вищенаведених даних, можна зробити висновок, що більшість пацієнтів із Covid-19 зіштовхуються з проблемою аносмії. Як правило, вона не є тривалою. Аналіз медичної бази показав, що пацієнти із Covid-19 у 27 разів частіше втрачають нюх та лише у 2,2-2,6 рази частіше мають гарячку, кашель чи інші респіраторні симптоми порівняно з пацієнтами з іншими ГРВІ.

Деякі дослідження доводять, що аносмія при Covid-19 відрізняється від аносмії, спричиненої іншими вірусними інфекціями, включаючи інші коронавіруси.

Наприклад, пацієнти із Covid-19 зазвичай відновлюють відчуття нюху протягом кількох тижнів, тобто набагато швидше,

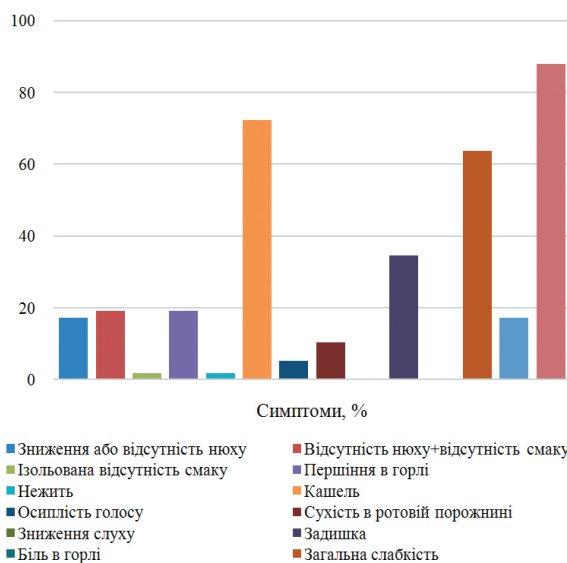


Рис. 4. Частота виявлення симптомів у пацієнтів, хворих на коронавірус.

ніж при вірусних інфекціях, які напряду вражають нюхові сенсорні нейрони (таке відновлення може тривати місяцями). Якщо не спостерігається спонтанне відновлення нюхової функції, можуть застосовуватись тренування нюхового нерву за допомогою одорантів, проте ефективність даного методу не доведено [34]. Крім того, багато вірусів спричиняють тимчасову втрату нюху, що зумовлено респіраторними симптомами, такими як закладеність носа. При цьому деякі пацієнти з Covid-19 можуть скаржитися на аносмію, не маючи жодної патології носової порожнини.

Таким чином, з оториноларингологічної точки зору, проаналізувавши актуальні медичні дані, можна з впевненістю визнати аносмію одним з провідних і ранніх симптомів COVID-19 – респіраторного вірусу, тропного до клітин нюхового нерву, який, потрапляючи в носоглотку викликає гіпо- або аносмію вже на 3-4-у добу захворювання. Нюхова дисфункція – патофізіологічно обґрунтований прояв перебігу COVID-19 [7]. Ангіотензин-перетворюючий фермент-2 (АПФ-2), що в значній кількості міститься в клітинах слизової оболонки порожнини носа, зокрема у війчастому епітелії та бокалоподібних клітинах, виступає рецептором для SARS-CoV-2 [8, 9], і викликаючи аносмію, знайомить нас з “коронованим феноменом” 2020 року – COVID-19.

1. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:44-48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in 329 China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first 333 cases of COVID-19 334 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 336 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
6. Kaye R, Chang CW, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):132-4. doi: 10.1177/0194599820922992.
7. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2020 Apr 16;5(3):354-359. doi: 10.1002/lio2.384.
8. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *ArXiv.* 2020 Mar 13;arXiv:2003.06122v1. Preprint. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550242/>.
9. Wu C, Zheng M. Single-Cell RNA Expression Profiling Shows that ACE2, the Putative Receptor of Wuhan 2019-nCoV, Has Significant Expression in the Nasal, Mouth, Lung and Colon Tissues, and Tends to be Co-Expressed with HLA-DRB1 in the Four Tissues. *Preprints 2020, 2020020247.* Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0247/v1>.
10. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
11. McCray PB, Jr., Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L Shi L, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007 Jan;81(2):813-21. doi: 10.1128/JVI.02012-06.
12. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008 Aug;82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
13. Wheeler DL, Athmer J, Meyerholz DK, Perlman S. Murine Olfactory Bulb Interneurons Survive Infection with a Neurotropic Coronavirus. *J Virol.* 2017 Oct 27;91(22):e01099-17. doi: 10.1128/JVI.01099-17.
14. Zaikov SV, Kuznetsov LV, Osipova LS, Nazarenko AP. [Features of rhinitis in acute respiratory viral infection]. *Ukrayins'kyj medychny'j chasopys.* 2013;97(5)-IX/ X. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/65903/osobennosti-rinita-pri-orvi>. [In Russian].
15. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [e-pub ahead of print]. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. Accessed March 25, 2020.
17. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005 Dec;79(23):14614-21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
18. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med.* 2020 Mar 20;9(3):841. doi: 10.3390/jcm9030841.
19. Larson D, Patel P, Salapatek AM, Couroux P, Whitehouse D, Pina A, et al. Nasal allergen challenge and environmental exposure chamber challenge: a randomized trial comparing clinical and biological responses to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jun;145(6):1585-97. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.024.
20. Kelly EA, Esnault S, Liu LY, Evans MD, Johansson

- MW, Mathur S, et al. Mepolizumab attenuates airway eosinophil numbers, but not their functional phenotype, in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec 1;196(11):1385-95. doi: 10.1164/rccm.201611-2234OC.
21. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1028-1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125.
  22. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
  23. Jiang K. "How COVID-19 Causes Loss of Smell", Harvard Medical School Magazine. July 24, 2020. <https://hms.harvard.edu/news/how-covid-19-causes-loss-smell>.
  24. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2020 Sep 11;1073858420956905. doi: 10.1177/1073858420956905.
  25. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 5;12(11):10087-98. doi: 10.18632/aging.103415. Epub 2020 Jun 5.
  26. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
  27. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020 Jul;583(7818):830-3. doi: 10.1038/s41586-020-2312-y.
  28. Baxter BD, Larson ED, Feinstein P, Polese AG, Bubak AN, Niemeyer CS, et al. Transcriptional profiling reveals TRPM5-expressing cells involved in viral infection in the olfactory epithelium. *bioRxiv*. 2020 May 15;2020.05.14.096016. doi: 10.1101/2020.05.14.096016. Preprint.
  29. Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet*. 2020 Nov;28(11):1602-1614. doi: 10.1038/s41431-020-0691-z.
  30. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):1014-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30297-8.
  31. Bertlich M, Stihl C, Weiss BG, Canis M, Haubner F, Ihler F. Characteristics of impaired chemosensory function in hospitalized COVID-19 Patients. Electronic copy available at: <https://ssrn.com/abstract=3576889>.
  32. Bilinska K, Jakubowska P, von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Jun 3;11(11):1555-62. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00210.
  33. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *Sci Adv*. 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
  34. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2512-2514. doi: 10.1001/jama.2020.8391.

Надійшла до редакції 15.01.2021

© О.М. Науменко, Д.І. Заболотний, Ю.В. Деєва, Д.Д. Заболотна, 2021