Переводная статья DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_28-59

АНОСМИЯ ПРИ COVID-19: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ОЦЕНКА РОЛИ ОБОНЯТЕЛЬНОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Р. Бутовт [1], К. С. фон Бартельд [2]

[1] Медицинский коллегиум им. Людвика Ридигера, Университет Николая Коперника
Польша, г. Быдгощ

[2] Медицинская школа Рино, Университет Невады
США, Невада, г. Рино

Переводчики: Д. А. Ведянская [3], А. П. Гурьева [3]
Редакторы перевода: И. И. Гревцева [4], И. Ю. Пчелин [3]
[3] Санкт-Петербургский государственный университет
[4] ООО «ГенБит»

✉ Бутовт Рафаль — r.butowt@cm.umk.pl

В последние месяцы появилась информация о том, что новый коронавирус, ставший причиной пандемии COVID-19, вызывает снижение обонятельной и вкусовой чувствительности у значительной части пациентов. При этом хемосенсорная недостаточность зачастую является самым ранним, а иногда и единственным проявлением инфекции у не имеющих других симптомов носителей вируса SARS-CoV-2. Все больший интерес в последнее время, таким образом, вызывают возможные причины ранней и специфичной хемосенсорной дисфункции при COVID-2019. В данном обзоре мы провели анализ результатов недавних исследований, показавших, что распространенность таких симптомов как нарушения обоняния и вкуса у пациентов с COVID-19 не одинакова в различных популяциях. Вероятно, это обусловлено различиями в S-белке нескольких разновидностей вируса, либо межпопуляционными отличиями человеческих белков, которые используются вирусом для проникновения в клетки, что изменяет инфекционные свойства вируса. При подготовке этого обзора мы опирались на актуальные сведения о клеточных и молекулярных механизмах, лежащих в основе индуцированной вирусом аносмии, особо акцентируя внимание на новых данных о ключевой роли поддерживающих клеток обонятельного эпителия. Мы также провели критический анализ последних данных, свидетельствующих о поражении головного мозга при COVID-19, и оценили теоретическую возможность и пути проникновения SARS-CoV-2 в мозг через обонятельный эпителий полости носа. Помимо этого, мы проанализировали перспективы использования симптомов хемосенсорной дисфункции для скрининговой экспресс-диагностики COVID-19 на ранних стадиях развития заболевания.

Ключевые слова: аносмия, COVID-19, обонятельный эпителий, SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент 2, заболеваемость, диагностика, гипосмия, потеря обоняния, вкус, инфекционное поражение головного мозга.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Оригинал статьи: Butowt R, von Bartheld CS. *Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection*. Neuroscientist. 2020;1-22. DOI: 10.1177/1073858420956905

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

Для цитирования: Бутовт Р., фон Бартельд К.С. *Аносмия при COVID-19: основные механизмы и оценка роли обонятельного пути в развитии инфекционного поражения головного мозга* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 5. С. 28-59. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_28-59.

Translated article DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_28-59

ANOSMIA IN COVID-19: UNDERLYING MECHANISMS AND ASSESSMENT OF AN OLFACTORY ROUTE TO BRAIN INFECTION (RUSSIAN TRANSLATION)

R. Butowt [1], C. S. von Bartheld [2]

[1] Ludwik Rydygier Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University
Bydgoszcz, Poland

[2] Reno School of Medicine, University of Nevada
Reno, NV, USA

Translators: D. A. Vedyanskaya [3], A. P. Guryeva [3]
Editors: I. I. Grevtseva [4], I. Yu. Pchelin [3]

[3] Saint Petersburg State University
[4] "GenBit" LLC

✉ Butowt Rafal — r.butowt@cm.umk.pl

In recent months it has emerged that the novel coronavirus — responsible for the COVID-19 pandemic — causes reduction of smell and taste in a large fraction of patients. The chemosensory deficits are often the earliest, and sometimes the only signs in otherwise asymptomatic carriers of the SARS-CoV-2 virus. The reasons for the surprisingly early and specific chemosensory dysfunction in COVID-19 are now beginning to be elucidated. In this hypothesis review, we discuss implications of the recent finding that the prevalence of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients differs between populations, possibly because of differences in the spike protein of different virus strains or because of differences in the host proteins that enable virus entry, thus modifying infectivity. We review recent progress in defining underlying cellular and molecular mechanisms of the virus-induced anosmia, with a focus on the emerging crucial role of sustentacular cells in the olfactory epithelium. We critically examine the current evidence whether and how the SARS-CoV-2 virus can follow a route from the olfactory epithelium in the nose to the brain to achieve brain infection, and we discuss the prospects for using the smell and taste dysfunctions seen in COVID-19 as an early and rapid diagnostic screening tool.

Keywords: anosmia, COVID-19, olfactory epithelium, SARS-CoV-2, ACE2, prevalence, diagnosis, hyposmia, smell loss, taste, brain infection.

Original article: Butowt R, von Bartheld CS. *Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection*. Neuroscientist. 2020;1-22. DOI: 10.1177/1073858420956905

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 license.

For citation: Butowt R, von Bartheld CS. *Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection (Russian translation).* Juvenis scientia. 2021;7(5):28-59. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_28-59.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Введение. Снижение остроты обоняния и вкуса в настоящее время признано одним из основных симптомов COVID-19. Развившаяся хемосенсорная недостаточность, по-видимому, чаще всего носит временный характер, и восстановление обоняния и вкуса происходит уже через несколько дней или недель. При этом аносмия, возникающая при COVID-19, отличается от других видов вирус-индуцированной недостаточности стремительным развитием и столь же быстрым возвращением обоняния к норме. Этой теме уже посвящено большое количество научных статей — в чем же ценность данного обзора? Мы пришли к выводу, что для лучшего понимания COVID-19 необходимо рассмотреть эту проблему на совершенно разных ее уровнях — от молекулярно-клеточного до уровня психофизических и клинических особенностей проявления инфекции, а также с точки зрения генетики и эпидемиологии. Поскольку предыдущие обзоры не выявили взаимосвязь различных аспектов заболевания, мы задались целью продемонстрировать преимущества целостного подхода, учитывающего данные исследований в различных отраслях науки и позволяющего получить более полную картину изучаемого явления.

Изначально аносмию (потерю обоняния) и гипогевзию (снижение способности ощущать вкус) не связывали с COVID-19. В одном из первых исследований китайских ученых [67] эти симптомы отмечались только у примерно 5% пациентов с COVID-19, однако, последующие работы, проведенные в Европе, на Ближнем Востоке и в Северной Америке [1, 39, 88, 93, 104, 114, 126], выявили более высокую частоту этих симптомов среди пациентов. Почему же снижение обоняния и вкуса является одним из первых симптомов COVID-19 и почему эти виды сенсорных нарушений были признаны одним из основных симптомов COVID-19 только тогда, когда пандемия вышла за пределы Восточной Азии? Нами были проанализированы гипотезы о механизмах развития ранних симптомов COVID-19, а также о природе различий инфекции и ее последствий для разных популяций. Ключ к пониманию подобных различий в инфекционности SARS-CoV-2, вероятно, кроется в существовании нескольких вариаций белков ACE2 и TMPRSS2, необходимых для проникновения вируса в клетку хозяина. Вариации этих белков специфичны для разных типов клеток, а их распространенность неоднородна среди популяций, и в совокупности эти факторы могут сказываться на инфекционных свойствах и темпах распространения вируса, а следовательно, и на эффективности мер по противодействию пандемии COVID-19.

До сих пор оставалось загадкой, как именно вирус влияет на обоняние и вкус. Однако в настоящее время достигнут значительный прогресс в выяснении клеточных и молекулярных механизмов аносмии, вызванной коронавирусом. Недавние работы предоставили новые сведения о типах клеток обонятельного эпителия, которые экспрессируют необходимые для проникновения вируса белки [10] и накапливают вирус после заражения [14]. Однако о механизмах, объясняющих снижение вкусовой чувствительности при COVID-19, известно гораздо меньше. ACE2 (АПФ2) экспрессируется в клетках эпителия языка [19, 100, 122, 136], но, судя по всему, не во вкусовых сосочках [132], при этом известно, что ингибиторы АПФ2 могут вызывать нарушения вкуса (и обоняния) [9, 45, 76]. Имеющиеся данные указывают на существование в клетках обонятельного эпителия четкого каскада механизмов, которые теоретически могут приводить к развитию временной аносмии при COVID-19. Но вопрос о том, может ли — и если да, то каким образом — вирус SARS-CoV-2 поражать головной мозг, проникая в него через носовую полость, по-прежнему представляет большой интерес для исследователей. Принимая во внимание ряд исследований, сфокусированных на данной проблеме, мы выдвинули несколько новых гипотез о том, как SARS-CoV-2 может

достигать головного мозга, не используя для этого транспортные системы обонятельных нейронов. В связи с этим в обзоре мы подчеркнули важность разработки новых трансгенных мышиных моделей, необходимых для будущих исследований в данной области. Кроме того, мы рассмотрели перспективы использования аносмии, развивающейся у пациентов с COVID-19, как одного из эффективных методов экспресс-диагностики COVID-19 на ранних этапах развития заболевания.

Какова распространенность нарушений обоняния и вкуса у пациентов с COVID-19? Сведения о частоте проявления хемосенсорных дисфункций при COVID-19 изначально были неоднозначными, так как данные различных исследований сильно варьировали. В первые два месяца пандемии COVID-19 клиницисты описывали эти симптомы как редкие [17, 37, 67, 131]. Первая работа, в которой снижение обоняния и вкуса упоминалось как значительно более частый симптом, была опубликована авторами из Германии [110], и последующие исследования подтвердили, что высокая частота развития аносмии, примерно в 60% случаев, является типичной, особенно за пределами Восточной Азии [126]. Подобные выводы были сделаны в нескольких обзорах по данным ранних исследований [1, 39, 88, 93, 104, 114], за которыми последовал более подробный обзор и метаанализ [126]. По общемировым данным частота потери обоняния у пациентов с COVID-19 составила 44,1%, потери вкуса — 43,3%, а частота возникновения той или иной хемосенсорной недостаточности — 49,0% (таблица 1). Текущая оценка частоты потери обоняния или вкуса при COVID-19, как правило, считается заниженной [114, 121, 126], поскольку большинство исследований по этой теме основаны на субъективных ощущениях пациентов, хотя в некоторых работах утверждается, что результаты, полученные при анализе субъективных и объективных параметров, сопоставимы [87]. Несколькими группами исследователей была отмечена разница в частоте возникновения хемосенсорной недостаточности между популяциями Восточной Азии и западных стран [20, 58, 66, 71, 94]. Примечательно, что в последнем, наиболее обширном систематическом обзоре, основанном на данных о 30264 пациентах, было продемонстрировано значимое, практически трехкратное превышение частоты нарушений обоняния и/или вкуса у жителей западных стран по сравнению с пациентами из Восточной Азии. При этом оказалось, что выявленные различия не были связаны с возрастом или тяжестью заболевания (рисунок 1А и В) [126]. Также следует отметить, что на настоящий момент соответствующих данных относительно популяций в Африке, Южной Америке и Южной Азии нет. Было показано, что клетки эпителия носовой полости несут бóльшую вирусную нагрузку, чем эпителий нижних дыхательных путей [42, 69, 95, 130, 143]. Таким образом, различия в вирусной нагрузке у пациентов из разных популяций могут сказаться на инфекционности и темпах распространения вируса и, в конечном счете, иметь далеко идущие последствия для мероприятий по противодействию пандемии.

Почему существуют различия в распространенности хемосенсорных нарушений между популяциями Восточной Азии и западных стран? Одно из «лежащих на поверхности» объяснений, которые следует рассмотреть, заключается в том, что таким симптомам как потеря обоняния и вкуса в статистических отчетах по Восточной Азии не уделялось достаточного внимания, вероятно, потому что они исходно были упущены из виду в Китае, когда в начале пандемии аносмия еще не рассматривалась как один из основных симптомов COVID-19.

Однако более поздние исследования, в частности, проведенные в Корее, Сингапуре и Японии, также показали гораздо более низкую распространенность этих симптомов, по сравнению с западными странами (рисунок 1А и В) [126]. Таким образом, разни-

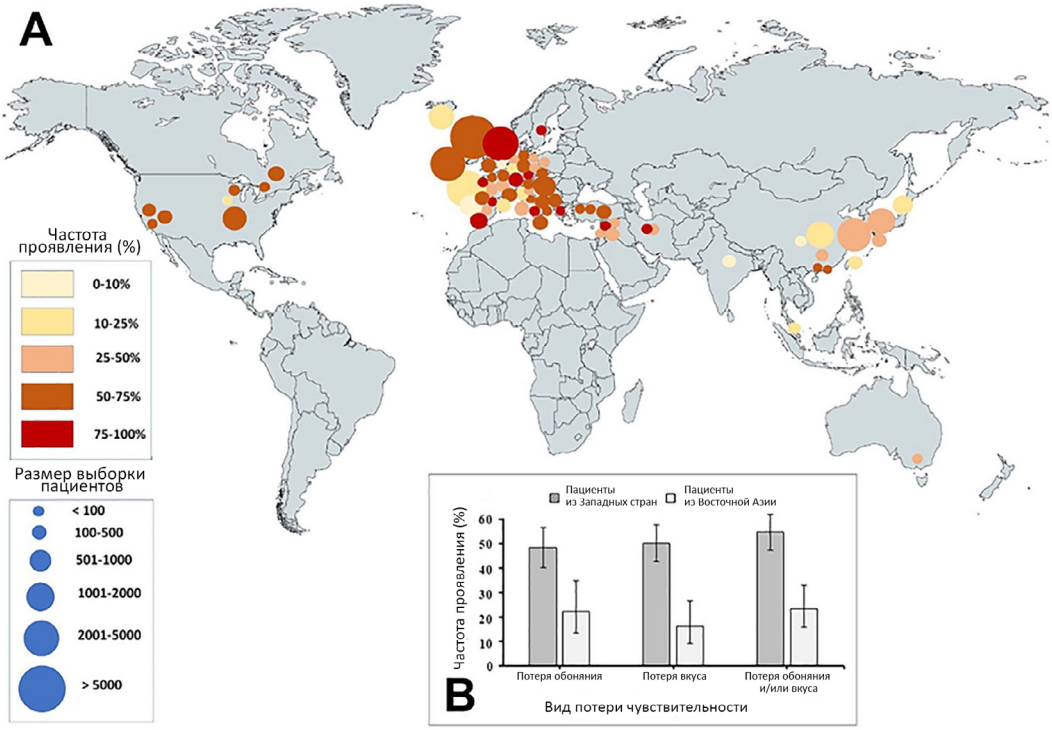

Рисунок 1. Частота проявления хемосенсорной недостаточности у пациентов с COVID-19. (A) Отмеченные на карте мира 68 исследований с участием 30264 пациентов (обновленная версия, оригинал: [126]). (B) Частота проявления хемосенсорной недостаточности у пациентов с COVID-19 в западных странах и в Восточной Азии по данным недавнего мета-анализа [126]. Планки погрешностей представляют собой 95-процентные доверительные интервалы. В выборку вошли в общей сложности 22011 пациентов с COVID-19 из Западных стран и 8253 пациента с COVID-19 из Восточной Азии, которые составили 61 и 12 групп, соответственно.

ца между популяциями не может быть объяснена исключительно недостаточной полнотой представленных данных.

Две другие гипотезы объясняют межпопуляционную разницу в частоте развития нарушений обоняния и вкуса среди пациентов с диагнозом COVID-19 генетической изменчивостью вируса или генетической вариативностью популяций людей.

Географические разновидности SARS-CoV-2 могут отличаться вследствие, например, мутаций в S-белке [35, 55, 62, 89, 140]. При этом «тип C» преобладает в Восточной Азии, в то время как за ее пределами он встречается не чаще «типа A» [30]. Помимо этих различий или в совокупности с ними существует также явление генетического полиморфизма в генах белков-рецепторов ACE2 и TMPRSS2 человека. Рецепторсвязывающий домен (RBD) вирусного S-белка (субъединица S1) с высокой аффинностью связывается с пептидазным доменом белка ACE2 и тем самым определяет сродство вируса к клетке и его инфекционность [106]. Таким образом, генетическая изменчивость и частота мутаций в домене RBD представляют особый интерес в контексте межпопуляционных различий в распространенности потери обоняния и вкуса. Недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 характеризуется значитель-

Таблица 1

Распространенность потери обоняния, вкуса и других хемосенсорных нарушений у пациентов с COVID-19, по данным недавно проведенного нами обзора и мета-анализа [126]

Сенсорная недостаточность	Население	Численность группы	Частота проявления (%)
Потеря обоняния			
	Восточная Азия	4587	22,4
	Западные страны	13897	48,4
	Все	18485	44,1
Потеря вкуса			
	Восточная Азия	5747	16,2
	Западные страны	10168	50,3
	Все	15915	43,3
Потеря обоняния и/или вкуса			
	Восточная Азия	8253	23,4
	Западные страны	22011	54,7
	Все	30264	49,0

но более низкой частотой мутаций по сравнению с вирусом SARS-CoV-1 и что RBD-домен его S-белка обладает исключительно высокой консервативностью [49]. Несмотря на то, что в участке гена, кодирующего RBD-домен, было выявлено несколько «горячих точек» (hot spots), в которых с высокой степенью вероятностью могут возникать мутации, гипотетически влияющие на его связывание с рецептором ACE2 [49, 84], распространенность этих мутаций не ограничивается одной конкретной географической областью, они выявляются и в Европе, и в Азии, и в Америке [84, 119]. Вместе с тем, разновидность SARS-CoV-2 с одной конкретной мутацией или, точнее, однонуклеотидным полиморфизмом, G614, не затрагивающим RBD, стала доминирующей в пандемии COVID-19, в то время как первоначально превалирующей разновидностью коронавируса в Восточной Азии была D614 [55]. *In vitro* наличие мутации G614 увеличивает вирусную нагрузку при заражении данной разновидностью коронавируса, что теоретически может означать повышение инфекционности вируса по сравнению с вариантом D614 [35]. При этом она не влияет на тяжесть течения заболевания, находящуюся в прямой зависимости от возраста пациента [55]. Отсутствие корреляции с такими факторами как тяжесть заболевания и старший возраст совпадает, но не полностью, с тем, что можно было бы ожидать, если бы наличие G614 повышало частоту возникновения аносмии, поскольку аносмия как симптом COVID-19 ассоциируется с более молодым возрастом [126]. В конечном итоге, на данный момент неясно, способствуют ли мутации или генетическая изменчивость внутри или вблизи RBD-домена вирусного S-белка увеличению вероятности заражения клеток обонятельного эпителия, а значит и повышению восприимчивости к развитию обонятельной недостаточности. Впрочем, ответ на этот вопрос требует дальнейшего анализа [30, 35, 140], и мы надеемся, что будущие исследования вскоре покажут, определяются ли мутацией G614 различия в распространенности аносмии.

Вторым фактором, который может влиять на восприимчивость к вирусу различных по-

пуляций, является генетическая изменчивость человеческих белков, которые позволяют вирусу связываться с рецепторами и проникать в клетку. Известно, что в потере обоняния при COVID-19 значительную роль играет наследственность (48%, [133]), что, по-видимому, обусловлено полиморфизмом и альтернативным сплайсингом при синтезе белка ACE2, необходимого для входа вируса в клетку. Действительно, имеются данные о генетических различиях ACE2 у жителей Азии (особенно Восточной) и Европы [7, 16, 109]. В подобных исследованиях, проведенных к настоящему времени, акцент был сделан на изучении уровней экспрессии разновидностей ACE2 в легочной ткани и попытках сопоставить их с тяжестью протекания респираторного заболевания. Но пока еще не проводились исследования, в которых бы устанавливалась корреляция между экспрессией различных вариантов ACE2 в обонятельном эпителии и частотой возникновения аносмии. Помимо ACE2, несколько разновидностей имеется у протеазы TMPRSS2, также способствующей проникновению вируса в клетку, и для этих разновидностей характерна различная частота выявления в популяциях, причем европейцы имеют гораздо более высокий уровень ее экспрессии в тканях легких, чем пациенты из Восточной Азии [22]. Полиморфизм rs2285666 в гене белка ACE2 может представлять особый интерес, поскольку частота его минорных аллелей (MAF) относительно высока и имеет четкое географическое распределение. К тому же существует предположение о его влиянии на уровни экспрессии ACE2 [3]. Аффинность вируса, вирусная нагрузка в клетках полости носа, распространение вируса и, следовательно, его инфекционность могут различаться между популяциями в зависимости от вариабельности как в белке ACE2, так и в белке TMPRSS2.

Так, существование нескольких вариантов сплайсинга ACE2 согласуется с недавними данными, продемонстрировавшими, что электрофоретическая подвижность ACE2, экспрессируемого в обонятельном эпителии мышей, отличается от подвижности ACE2, экспрессируемого в мозге, что предполагает некие тканеспецифичные различия в посттрансляционных модификациях или клеточноспецифичной вариантной экспрессии ACE2 [10]. Несмотря на то, что это явление требует дальнейшего изучения, оно позволяет предположить, что существуют тонкие различия между ACE2, экспрессируемым в обонятельном эпителии, и ACE2, экспрессируемым в других клетках респираторного эпителия.

Возможные генетические различия в вариантах ACE2 или специфичные посттрансляционные модификации, как, например, гликозилирование, могут способствовать различной восприимчивости к аносмии, вызванной SARS-CoV-2 [61, 62]. Подобные вариации следует рассматривать в числе причин того, что некоторые пациенты с COVID-19 испытывают исключительно аносмию без каких-либо существенных респираторных симптомов, поскольку у этих пациентов вариант ACE2, экспрессирующийся в обонятельном эпителии, имеет более высокое сродство к вирусу, чем ACE2, присутствующий в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей.

Эпителиальные клетки людей из популяций с более высокой аффинностью рецептора ACE2 или с бóльшим количеством протеазы TMPRSS2, необходимых для проникновения вируса, таким образом будут гипотетически нести более высокую вирусную нагрузку, и, следовательно, такие пациенты с большей вероятностью станут суперраспространителями инфекции, что затруднит контроль над пандемией, если проводить сравнение с популяцией с более низкой связывающей способностью ACE2 и более низкой вирусной нагрузкой в эпителии носовой полости. Подобно взаимосвязи между группой крови и степенью тяжести COVID-19 [27] более быстрое распространение вируса в западных странах по сравнению с Восточной Азией могло быть отчасти обусловлено генетическим фактором, а именно распростра-

ненностью вариантов ACE2 и/или TMPRSS2 в популяциях. Таким образом, генетические различия в человеческих популяциях могут влиять на эффективность мер по противодействию пандемии COVID-19 наряду с очевидными культурно-социальными и политически обусловленными различиями в подходах разных стран к вопросам изоляции, социальной дистанции и использования защитных мер, таких как ношение масок. Мы провели критическую оценку каждого из четырех сценариев развития хемосенсорной недостаточности с тем, чтобы определить, насколько предполагаемый механизм согласуется с имеющимися данными или подтверждает их.

Потеря обоняния при COVID-19: каков основной механизм? Аносмия, ассоциированная с SARS-CoV-2, имеет несколько уникальных особенностей. К ним относятся: высокая распространенность (в западных странах), внезапное и стремительное развитие, относительно небольшая продолжительность и, в большинстве случаев, последующее быстрое восстановление обоняния. Примечательно также и то, что аносмия и нарушение вкуса зачастую являются единственными симптомами у значительной части пациентов и что аносмия часто не сопровождается заложенностью носа или ринореей. Хемосенсорная недостаточность, как правило, обычно несет временный характер и длится от нескольких дней до 2 недель (у большинства пациентов обоняние восстанавливается или значительно улучшается в течение 7-10 дней, [58, 60, 93, 126]). Исследование, проведенное группой итальянских ученых, показало, что способность чувствовать запах теряется несколько раньше (пик на 3-й день), чем способность ощущать вкус (пик на 5-7-й день, как показано на рисунке 2; [120]). Темпы развития и продолжительность хемосенсорной недостаточности настолько уникальны для COVID-19, что они могут пролить свет на потенциальный механизм, лежащий в их основе, как описано ниже.

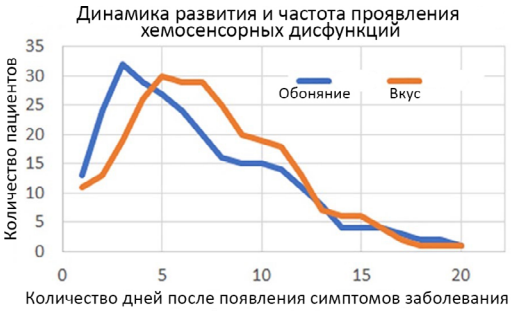

Рисунок 2. Динамика развития и частота хемосенсорных дисфункций у пациентов с COVID-19 по данным исследования, выполненного группой итальянских ученых [120]. Примечательно, что кривая динамики потери обоняния достигает максимума несколько раньше, чем кривая, отражающая динамику утраты чувства вкуса, при этом большинство симптомов хемосенсорной недостаточности сходит на нет в течение 8-10 дней после достижения пика.

Яркие клинические признаки аносмии резко отличают пандемию COVID-19 от пандемии SARS, за время которой был зарегистрирован только один случай аносмии [44] по сравнению с буквально миллионами случаев развития аносмии при COVID-19 [126]. Это удивительно еще и потому, что геномы обоих вирусов идентичны на 79-82% [134]. Какие же клеточные и молекулярные механизмы, характерные для COVID-19, оказывают столь сильное воздействие на обоняние и вкус? В качестве объяснения развития хемосенсорной недостаточности у пациентов с COVID-19 были рассмотрены четыре основных сценария, как показано на рисунке 3A-E: (1) заложенность носа и ринорея, (2) утрата обонятельных рецепторов, (3) инфильтрация мозга с поражением обонятельных центров и (4) повреждение поддерживающих клеток обонятельного эпителия.

1. Многие вирусные инфекции вызывают заложенность носа и ринорею, тем самым препятствуя доступу одорантов к сенсорному эпителию и нарушая их связывание с обонятельными рецепторами [24, 43]. Именно физическая обструкция (кондуктивная потеря

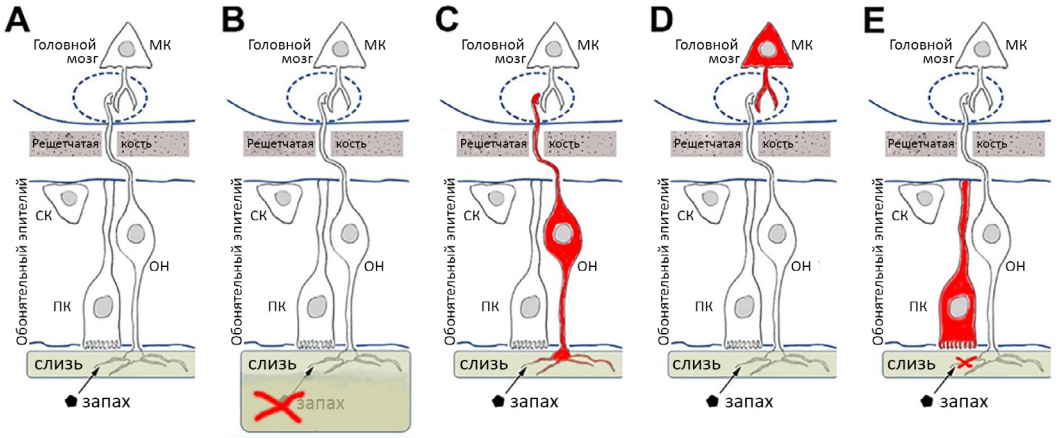

Рисунок 3. Схематичное изображение обонятельного анализатора и четырех возможных сценариев того, как вирус SARS-CoV-2 может вызывать аносмию или гипосмию. (A) Нормальное состояние обонятельного анализатора: молекулы одоранта связываются с обонятельным нейроном (ОН), который передает сигнал о запахе сквозь решетчатую пластинку (кость) митральной клетке (МК) в обонятельной луковице головного мозга. В состав обонятельного эпителия также входят поддерживающие клетки (ПК) и стволовые клетки (СК), которые могут дифференцироваться в ПК и клетки ОН. (B) Молекулы одоранта могут не улавливаться ОН из-за отека или избыточной секреции слизи. (C) Передача обонятельного сигнала может быть заблокирована из-за частичного повреждения и/или гибели ОН. (D) Восприятие запаха может быть искажено вследствие поражения вирусом нейронов мозга. (E) Передача ощущения запаха может быть нарушена из-за повреждения вирусом ПК, которые наряду с ОН участвуют в передаче сигнала по обонятельному пути.

обоняния) первоначально рассматривалась как вероятная причина аносмии при COVID-19 [28, 32, 94], но к данному моменту эта гипотеза практически опровергнута. Главным образом потому, что большая часть (почти 60%, [126]) пациентов с аносмией не сообщали о заложенности носа или ринорее [52, 59, 93, 114, 121, 126, 137], а также потому, что у этих пациентов отсутствовали признаки отека слизистой полости носа или околоносовых пазух на рентгенологических снимках [75].

2. Поражает ли вирус обонятельные рецепторные нейроны, вызывая их гибель? Правдоподобным объяснением механизма развития аносмии казалась гипотеза о нейросенсорной природе хемсенсорной недостаточности [4, 69, 107, 118, 129]. Однако при более детальном рассмотрении было обнаружено три основных несоответствия с предполагаемым сценарием: динамика клеточной регенерации по сравнению с клиническим восстановлением, отсутствие экспрессии вирусных белков, а также отсутствие вируса в обонятельных нейронах. Когда обонятельные нейроны погибают, на их замену требуется от 8 до 10 дней [12, 102, 103), плюс около 5 дней для образования цилий [64], в то время как восстановление обоняния при COVID-19 часто происходит менее чем за одну неделю [20, 52, 60, 93, 101, 104, 120, 126]. Таким образом, функциональное восстановление после аносмии часто занимает меньше времени, чем то, что требуется для замены нейронов, образования цилий и прорастания новых аксонов через решетчатую пластинку для образования синапсов с нейронами обонятельных луковиц (рисунок 4) [14, 64, 102, 108]. Butowt [15] и Bilinska [10] были первыми, кто предположил, основываясь на данных, полученных *in silico*, что зрелые обонятельные нейроны не поражаются

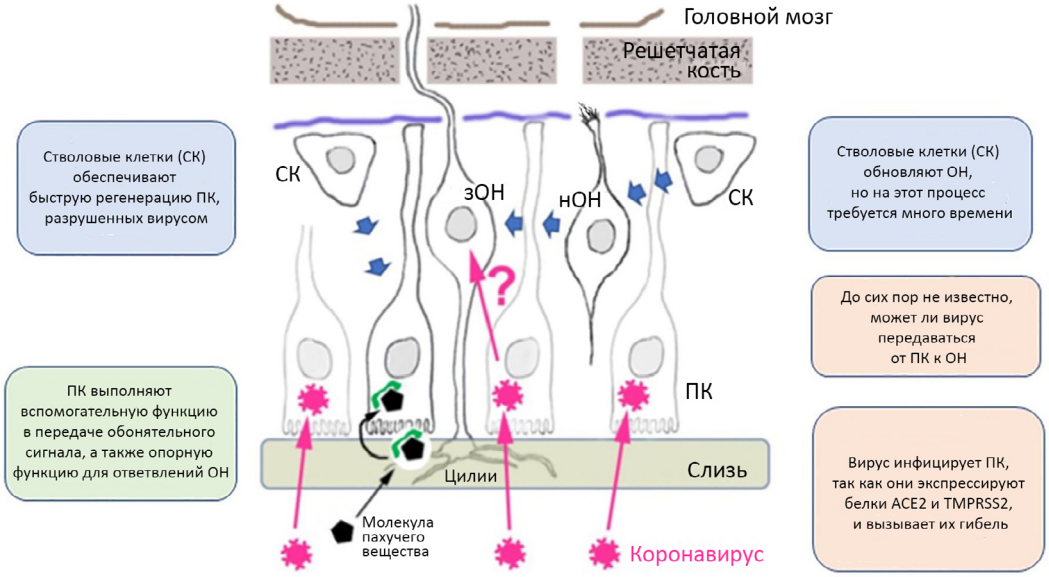

Рисунок 4. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в обонятельный эпителий и его ожидаемые эффекты, потенциально объясняющие развитие аносмии у пациентов с COVID-19. Коронавирус проникает внутрь (розовые стрелки) и накапливается в поддерживающих клетках (ПК), которые в большом количестве экспрессируют белки ACE2 и TMPRSS2, необходимые для входа вируса в клетку. Обычно ПК участвуют в восприятии одоранта путем эндоцитоза комплекса белков, связывающих молекулу-одорант (зелено-черный символ), выполняя функцию детоксикации, а также являясь опорой для цилий зрелых обонятельных нейронов (зОН) и поддерживая целостность эпителия. Хемосенсорная чувствительность ухудшается в том случае, если нарушены эти важнейшие функции ПК. Неизвестно, может ли вирус передаваться от ПК к зрелым обонятельным нейронам (зОН), у которых отсутствуют белки ACE2 и TMPRSS2 (таблица 2) и аксоны которых достигают головного мозга. Как ПК, так и зОН могут быть заменены дифференцированными стволовыми клетками (СК – синие стрелки). Однако замещение ПК происходит гораздо быстрее, чем замещение зОН, так как для восстановления ОН СК сначала преобразуются в незрелый обонятельный нейрон (нОН), аксоны которого еще должны прорасти через решетчатую пластинку к мозгу.

SARS-CoV-2, так как не экспрессируют ACE2, необходимый вирусу для проникновения в клетку. Они также первыми выявили те белки в различных типах клеток обонятельного эпителия, которые вирус использует для проникновения [10] (таблица 2). В настоящее время ученые пришли к соглашению, что зрелые обонятельные нейроны не экспрессируют белки входа вируса ACE2 и TMPRSS2. Как минимум, можно утверждать, что отсутствует их значимая экспрессия на подавляющем большинстве зрелых обонятельных нейронов мыши и человека (см. таблицу 2) [6, 10, 11, 18, 29, 38, 54, 142]. Недавнее исследование, в котором изучалась локализация вируса SARS-CoV-2 в обонятельном эпителии хомяка, подтвердило это предположение, показав, что вирусные частицы накапливаются не обонятельными нейронами, а поддерживающими (опорными) клетками [14]. Данные результаты свидетельствуют о том, что обонятельные нейроны не являются первоначальной и основной мишенью вируса SARS-CoV-2. Суммируя вышеописанные факты, можно, по-видимому, исключить предположение, что многие случаи аносмии при COVID-19 обусловлены вирусным поражением и гибелью обонятельных нейронов, хотя случаи дол-

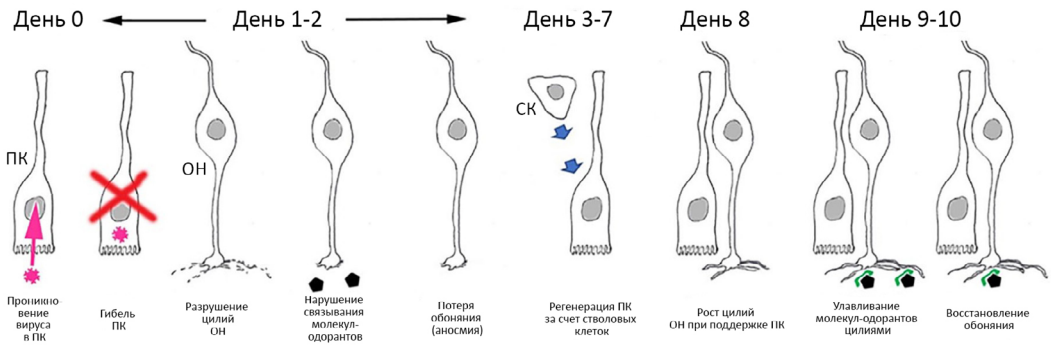

Рисунок 5. Последовательность и динамика развития клеточных механизмов, приводящих к потере обоняния и его восстановлению у пациентов с COVID-19. День 0 = день заражения. Условные обозначения и аббревиатуры те же, что на рисунках 3 и 4. ПК, поддерживающие клетки; ОН, обонятельные нейроны; СК, стволовые клетки.

говременной аносмии, вероятно, связаны именно с их гибелью.

3. Проникает ли вирус в головной мозг (из полости носа) и воздействует ли на обонятельные центры (обонятельную луковицу и кору головного мозга), тем самым снижая чувствительность к запахам? Такой сценарий был описан рядом исследователей [2, 4, 13, 23, 33, 51, 58, 63, 69, 92, 107]. Резкая потеря обоняния (и вкуса), а также быстрое восстановление хемосенсорных ощущений являются весомыми аргументами против этой гипотезы, как и тот факт, что обонятельные нейроны, которые фактически представляют собой прямой путь к мозгу благодаря наличию антероградного транспорта в аксонах, не экспрессируют необходимые для проникновения вируса белки (подробно описанные выше). Ни одно исследование до настоящего времени не показало, что обонятельные нейроны или нейроны обонятельных луковиц накапливают вирус у нормальных (генетически не модифицированных) животных, по крайней мере, не в течение первых двух недель после заражения [14]. Соответственно, третий сценарий также не способен объяснить быструю и при этом временную потерю обоняния при COVID-19. К текущему моменту не найдено никаких доказательств, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в мозг через обонятельные нейроны в острой фазе аносмии. Изменения в тканях мозга, которые обнаруживаются с помощью МРТ, неспецифичны и, возможно, обусловлены индуцированным вирусом воспалением либо другими сосудистыми или системными причинами [2, 19, 92, 104, 129]. Полученные на генетически модифицированных мышах данные о проникновении инфекции в головной мозг, которые изложены ниже, пока что весьма противоречивы [5, 112, 113].

4. Может ли вирус вызвать повреждение поддерживающих клеток обонятельного эпителия и тем самым привести к стремительной, но временной потере обоняния? Эта гипотеза подкрепляется фактом избыточной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в поддерживающих клетках обонятельного эпителия (рисунки 4 и 5; [10, 11, 18, 54] — таблица 2), а также накоплением вируса преимущественно, если не исключительно, в поддерживающих клетках [14, 69]. Первые работы по определению экспрессии ACE2 в поддерживающих клетках, основанные на методе секвенирования РНК, показали, что только 1-3% этих клеток экспрессируют ACE2 [11, 142], в то время как методы иммуноцитохимии позволили определить, что подавляющее большинство поддерживающих клеток содержат белок ACE2 (таблица 2). Наиболее вероятное

Таблица 2

Данные об экспрессии белков ACE2 и TMPRSS2, обеспечивающих проникновение вируса SARS-CoV-2 в определенные типы клеток обонятельного эпителия, в хронологической последовательности их публикации

Источник	Дата публикации	Вид	Метод	ОН	ПК	ОН	ПК
				ACE2	ACE2	TMPRSS2	TMPRSS2
Статьи, прошедшие рецензирование							
[10]	7 мая 2020 г.	Мышь	ISH			+/ –	+ (большинство)
		Мышь	ICC	–	++ (большинство)		
[142]	28 мая 2020 г.	Мышь	RNAseq	–	+/ – (<1%)	–	+
[11]	28 июля 2020 г.	Мышь	RNAseq	–	+/ – (<3%)	–	+ (~50%)
		Мышь	ICC	–	++ (большинство)		
		Человек	ICC	–	+		
Публикации, еще не прошедшие рецензирование							
[38]	1 апреля 2020 г.	Человек	RNAseq	–	+/ – (<1%)		
[29]	2 апреля 2020 г.	Человек	RNAseq	–	+	–	+
[18]	9 мая 2020 г.	Человек	ICC	–	++ (большинство)		
[6]	15 мая 2020 г.	Мышь	RNAseq	–		+/ –	
[54]	15 июля 2020 г.	Человек	ICC	–	++ (большинство)	–	++ (большинство)

ОН = обонятельный нейрон; ПК = поддерживающая клетка; RNAseq = секвенирование РНК; ISH = гибридизация in situ; ICC = иммуноцитохимия; – = нет экспрессии; +/– = очень низкая экспрессия или небольшая субпопуляция клеток; + = умеренная экспрессия; ++ = высокая экспрессия.

объяснение этого несоответствия заключается в том, что метод секвенирования РНК не подходит для точной оценки уровня экспрессии белка [11]. Любопытен тот факт, что гибель поддерживающих клеток необязательно вызывает гибель обонятельных нейронов. Исследование [14] показало, что обонятельные нейроны, а точнее цилии их дендритов, способные улавливать молекулы одоранта, могут временно втягиваться или снижать экспрессию белков, что вызывает временную нейрональную дисфункцию несмотря на наличие неповрежденных аксонов. Гибель и регенерация поддерживающих клеток происходит гораздо быстрее, чем гибель и регенерация обонятельных нейронов [14, 48, 102], которым требуется время на созревание дендритов и на прорастание новых аксонов через решетчатую пластинку в обонятельную луковицу (рисунок 4). Поэтому быстрое обновление поддерживающих клеток сопровождается быстрым восстановлением обоняния, что наблюдается в большинстве клинических случаев (рисунок 2). Достаточно ли повреждения или инактивации поддерживающих клеток обонятельного эпителия для того, чтобы вызвать функциональную недостаточность обоняния, и согласуется ли это с динамикой развития и особенностями аносмии, о которых сообщают пациенты с COVID-19? Чтобы

ответить на эти вопросы, необходимо иметь представление о множестве функций, которые выполняют поддерживающие клетки в обонятельном эпителии.

Вызывает ли коронавирус аносмию, избирательно повреждая поддерживающие клетки обонятельного эпителия? Ученые полагают, что поддерживающие клетки, входящие в состав периферической части обонятельного анализатора, обладают большим количеством функций. По-видимому, путем эндоцитоза они освобождают одорант-связывающие белки после передачи сигнала в нейроны, чтобы облегчить следующий цикл связывания рецепторов с одорантом, тем самым повышая порог чувствительности обонятельного рецептора [40, 111]. Поддерживающие клетки экспрессируют несколько монооксигеназ CYP450, которые участвуют в гидроксилировании и удалении токсичных летучих веществ [40]. Поддерживающие клетки также обеспечивают дополнительный приток в цилии обонятельных нейронов глюкозы, необходимой при высоких энергетических затратах, которыми характеризуется сигнальный каскад обонятельного пути [19, 125]. Кроме того, данные клетки поддерживают структурную целостность обонятельного эпителия [14, 48]. Таким образом, прослеживается тесная, как метаболическая, так и функциональная связь поддерживающих клеток с обонятельными нейронами и с передачей обонятельных сигналов (рисунок 4).

В одном из недавних исследований проводилось определение локализации SARS-CoV-2 в полости носа, а также прослеживалась динамика развития вирусной инфекции в клетках обонятельной системы [14]. В соответствии с полученными данными вирусные частицы обнаруживались исключительно в поддерживающих клетках и вызывали выраженные дегенеративные изменения в обонятельном эпителии, в том числе повсеместную гибель поддерживающих клеток и деградацию цилий обонятельных нейронов. Стремительная потеря поддерживающих клеток напоминала последствия обработки обонятельного эпителия сульфатом никеля в нейротоксических концентрациях — большинство аксонов обонятельных нейронов при этом оказались не затронуты, что свидетельствовало о сохранении жизнеспособности большинства обонятельных нейронов [14, 48]. Цилии нейронов начинали восстанавливаться в течение 7-10 дней после заражения [14]. Это позволяет предположить, что нарушение связывания одорантов со своими рецепторами сохраняется до полного структурного и функционального восстановления цилий обонятельных нейронов [64]. Поддерживающие клетки, по-видимому, необходимы для поддержания и нормального функционирования цилий, отходящих от обонятельной булавы (рисунок 4).

Соответственно, аносмия или гипосмия могут быть прямым следствием нарушения коронавирусом функций поддерживающих клеток, например, способности освобождать рецепторы от одорантов, или же эти симптомы являются побочным следствием инфекции, обусловленным вторичной метаболической или иной дисфункцией обонятельных нейронов, оставшихся без поддерживающих клеток. Поддерживающие клетки регенерируют после повреждения быстрее, чем обонятельные нейроны (рисунок 4) [102, 103], что теоретически объясняет, почему аносмия при COVID-19 обычно непродолжительна (рисунок 2).

Заманчиво было бы предположить, что аналогичную функцию поддерживающие клетки осуществляют и во вкусовых рецепторах, поскольку нарушения вкуса протекают с очень схожей динамикой (рисунок 2) [60; 120]. Тем не менее, пока нет исследований, подтверждающих эту гипотезу, а недавняя работа с использованием метода РНК-секвенирования не обнаружила значительной экспрессии ACE2 или TMPRSS2 во вкусовых сосочках мышей [132]. Последствия инфильтрации иммунными клетками, мигрирующими из базальной пластинки в обонятельный

эпителий, могут рассматриваться в качестве альтернативного или дополнительного фактора наряду с вызванным вирусом разрушением поддерживающих клеток. Было показано, что при инфицировании SARS-CoV-2 обонятельного эпителия млекопитающих и человека происходит его инфильтрация лимфоцитами и макрофагами [14, 69]. Этот процесс, судя по всему, сопровождается значительным повышением уровня провоспалительного цитокина, фактора некроза опухоли α [115]. Было высказано предположение, что опосредованное воспалением снижение экспрессии белка-рецептора одоранта может способствовать развитию аносмии при COVID-19 [96, 115, 138]. Потенциальная роль воспалительных процессов в развитии обонятельной дисфункции недавно была проанализирована в нескольких работах [82, 96].

Что любопытно, результаты этих трех исследований выглядят весьма противоречиво. Авторы двух из них утверждают, что вирус присутствует в некоторых обонятельных нейронах у человека и хомяка [69, 107], в то время как третье исследование показало, что у хомяка вирус присутствовал исключительно в поддерживающих клетках [14]. Как можно истолковать данное противоречие? В первых двух исследованиях не проводилось определение типов клеток обонятельного эпителия, в них лишь визуализировали вирус, а потому их выводы о том, что вирус находится в обонятельных нейронах, сомнительны. К тому же в работе [69] исследователи, по-видимому, ошибочно приняли косо срезанные поддерживающие клетки за обонятельные нейроны, что показано на рисунке 4А данной статьи («булавы» слишком велики), и это было позже отмечено в [19]. Соответственно, данные, представленные в работах [69] и [107], согласуются с результатами исследования [14], в котором использовался метод двойного мечения тип-специфичными маркерами для безошибочной идентификации типов клеток обонятельного эпителия, содержащих вирус.

Почему у некоторых пациентов с COVID-19 наблюдается более длительная аносмия? В то время как у подавляющего большинства пациентов обоняние восстанавливается в течение 1-3 недель, имеются данные о том, что некоторые люди испытывают аносмию или гипосмию в течение нескольких месяцев или более продолжительного срока. Наиболее вероятное объяснение подобной продолжительности нарушений обоняния заключается в более обширном поражении сенсорного эпителия и более серьезном характере повреждений, в том числе гибели большего количества обонятельных нейронов. Степень поражения эпителия варьировала как в исследованиях, проведенных с участием людей, так и в экспериментальных работах на животных [14, 69].

Суммируя все вышесказанное, наиболее вероятно, что аносмия и гипосмия, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, обусловлены инфицированием вирусом поддерживающих клеток и их гибелью, что не подразумевает обязательное инфицирование, повреждение и гибель обонятельных нейронов с последующей необходимостью их регенерации. Таким образом, четвертый сценарий, основанный на специфическом нарушении функции поддерживающих клеток, является наиболее вероятным объяснением развития временной обонятельной недостаточности у пациентов с COVID-19. Какими данными можно окончательно подтвердить эту гипотезу? С помощью гистологического исследования (биопсии) обонятельного эпителия, проведенного во время развития коронавирусной инфекции у человека, а также (в идеале) сравнения биопсий пациентов, заболевание у которых протекает с аносмией и без этого симптома.

Потенциальное значение полученных выводов для ранней диагностики, оценки вирусной нагрузки и распространения вируса. Авторы нескольких исследований сообщают, что в клетках эпителия полости носа, в частности, обонятельного эпителия, экспрессируется

большое количество белков ACE2 и TMPRSS2, необходимых новому коронавирусу для проникновения в клетки (таблица 2) [10, 11]. Наличие этих белков и их высокая экспрессия в эпителии полости носа, по-видимому, обуславливает более высокую вирусную нагрузку, чем, например, в слизистой оболочке полости рта или глотки [42, 69, 95, 130, 143]. Это, возможно, объясняет, почему потеря обоняния и вкуса происходит так внезапно и столь быстрыми темпами и почему эти нарушения зачастую остаются единственными симптомами у не имеющих других клинических проявлений пациентов с COVID-19. Результаты вышеупомянутых исследований также выявили, что первыми SARS-CoV-2 поражает именно поддерживающие клетки, и, судя по всему, именно они накапливают вирусные частицы, что приводит к высокой вирусной нагрузке [14, 42, 69, 95]. Знание о высоком уровне экспрессии белков ACE2 и TMPRSS2 в обонятельном эпителии, наряду с ожидаемо высокой вирусной нагрузкой в этой ткани, имеют практическое значение, так как влияют на выбор предпочтительного способа взятия мазков для тестирования на коронавирусную инфекцию. В мазке, взятом из зева, количество вирусных частиц может оказаться меньше, чем в мазке, взятом с эпителия полости носа, что необходимо учитывать в контексте чувствительности тестов и ложноотрицательных результатов [10, 15]. Необычно высокая вирусная нагрузка в эпителии полости носа также объясняет, почему многие пациенты с COVID-19, не имеющие других клинических проявлений, могут становиться суперраспространителями вируса и играть ключевую роль в его передаче [83]. Потеря обоняния является симптомом, мониторинг которого наиболее важен среди молодого и работающего населения, вносящего наибольший вклад в ускорение распространения вируса. Быстрое выявление инфицированных людей, например, путем использования мобильных приложений для мониторинга обоняния, может обеспечить существенное снижение темпов распространения пандемии [73].

Аносмия как диагностический инструмент. Поскольку у многих пациентов с новой коронавирусной инфекцией снижение обоняния и/или вкуса является единственным симптомом и поскольку эти нарушения развиваются достаточно рано, неоднократно высказывалось предположение, что хемосенсорная недостаточность может быть использована в качестве ценного критерия для скрининга и предварительной диагностики COVID-19 [8, 41, 87, 104, 114, 117, 138]. Такой метод скрининга является относительно дешевым, не занимает много времени и может быть дополнен последующим тестом на наличие в организме вирусных белков или РНК. К тому же данный подход гипотетически является более чувствительным, чем измерение температуры тела, особенно с учетом того факта, что у достаточно большого процента пациентов с COVID-19 в западных странах не отмечалось развития лихорадки [34]. Количественный анализ более чем 76000 пользователей приложения COVID-19 Symptom Study показал, что прогностическая способность такого критерия как потеря обоняния и вкуса выше, чем у критериев лихорадки или постоянного кашля [73]. Конечно, нет оснований рассматривать аносмию как патогномоничный для COVID-19 симптом, поскольку она может развиться при других заболеваниях вирусной и невирусной природы, но в случаях, когда необходим быстрый скрининг, весьма полезна возможность различать потенциально инфицированных и неинфицированных людей. Вышеприведенные предположения уже были протестированы рядом исследователей. Популяционный скрининг, проведенный Menni и соавторами [72] посредством разработанного мобильного приложения, показал, что потеря обоняния и вкуса может быть включена в рутинный скрининг на COVID-19 и должна быть добавлена в список симптомов, подготавливаемый в настоящее время Всемирной организацией

здравоохранения. Кроме того, в настоящее время для самоконтроля чувствительности обоняния в целях обнаружения ранних признаков COVID-19 используются несколько других онлайн-платформ, включая платформу SmellTracker, разработанную в лаборатории Ноама Собеля (Noam Sobel).

Существуют данные, указывающие на то, что нарушение обоняния, вызванное поражением поддерживающих клеток, отличается от потери чувствительности, вызванной заложенностью носа или повреждением обонятельных нейронов. Вероятно, это связано с терминирующей функцией поддерживающих клеток (очищением рецепторов от молекул-одорантов, по данным [40], что было описано выше). Следовательно, поражение клеток данного типа может преимущественно влиять на порог чувствительности (интенсивность запахов, [20, 96, 120, 127]. Необходимо учитывать и тот факт, что уровень экспрессии ACE2 не одинаков на всей протяженности обонятельного эпителия, а образует градиент с более высоким значением в эпителии задней части носовой полости и меньшим — в передней части [11]. Поскольку в расположении различных групп обонятельных рецепторов прослеживается определенная топография [98, 124], имеющая большое значение для восприятия некоторых запахов, в частности, приятных [53], можно предположить, что поражение коронавирусом именно поддерживающих клеток сильнее всего сказывается на отдельных аспектах улавливания обонятельного сигнала и его последующего восприятия (к примеру, на интенсивности запаха, а также степени его притягательности). Более того, недавно у не имевших симптомов заболевания людей в очагах пандемии было зарегистрировано изменение хемосенсорных предпочтений [127]. Исследования в этом направлении могут способствовать описанию характерных особенностей гипосмии, которая может быть выявлена при тщательном обследовании пациентов. Если при этом станет возможной клиническая дифференцировка аносмии, вызванной COVID-19, от других видов аносмии, исследователи и медицинские работники получат в свое распоряжение еще один ценный диагностический критерий. Несмотря на то, что имеющиеся на данный момент знания о комбинаторной схеме идентификации одорантов и кодирования сигнала в обонятельной системе млекопитающих не имеют прямого отношения к вышеописанной гипотезе, необходимо продолжать исследования в этом направлении, поскольку нам до настоящего времени не известны все ключевые механизмы, обеспечивающие распознавание запаха на молекулярном уровне.

Может ли SARS-CoV-2 проникать из полости носа в головной мозг? Проведенные исследования подтверждают присутствие вируса SARS-CoV-2 в ткани головного мозга и спинномозговой жидкости инфицированных людей [69, 74, 86, 135] и ряда животных (таблица 3) [50, 107, 113], но путь проникновения инфекции в головной мозг по-прежнему остается неизвестным. Существуют три гипотетических пути проникновения вируса: 1) нейрональный, вдоль черепных нервов (концевого, обонятельного, тройничного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего); 2) сосудистый/системный, при проникновении в клетки эндотелия или лейкоциты, способные пересекать гематоэнцефалический барьер; 3) при проникновении в полости, контактирующие со спинномозговой жидкостью; либо возможно сочетание каких-либо из этих вариантов [13, 25, 63, 91, 143, 144]. В этом разделе мы сосредоточимся на возможных путях распространения вируса через решетчатую пластинку. Многие исследователи высказывают предположение, что вирусы SARS-CoV поражают мозг, следуя по обонятельному пути [4, 15, 33, 63, 68, 69, 78, 107, 118, 141, 144]. Чуть реже в статьях упоминается возможность прохождения по еще одному черепному нерву, который входит в мозг через решетчатую пластинку, а именно по концевому нерву. Именно обонятельный и кон-

Таблица 3

Генетически модифицированные модели мышей, экспрессирующие человеческий ACE2

Краткое название (Вставка 1)	Уровень экспрессии	Промотор	Сайт интеграции	Технология	SARS-CoV в головном мозге	Источник
«Мышь Tseng»	Высокая гиперэкспрессия	Искусственный CAG	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Не оценивалось	[116]
«Мышь Perlman»	Высокая гиперэкспрессия	Цитокератин K18	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Да	[68, 78]
«Мышь Qin»	Слабая гиперэкспрессия	Экзогенный мышиный ACE2	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Нет	[5, 139]
«Мышь Baric»	Высокая гиперэкспрессия	FOXJ1	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Да (но только у умерших мышей)	[50, 70]
«Мышь Sun»	Физиологический	Эндогенный мышиный ACE2	Нокин (локус ACE2)	Микроинъекция элементов CRISPR/Cas9	Да	[113]
«Мышь Zhao»	Преходящая гиперэкспрессия	Вирусный CMV	Нет интеграции с геномом хозяина	Рекомбинантная аденовирусная векторная трансдукция	Нет	[112]

цевой нервы на интуитивном уровне кажутся наиболее вероятными путями к головному мозгу, поскольку их нейроны являются единственными нейронами черепных нервов, периферические дендриты которых располагаются в полости носа, а следовательно имеют прямой контакт с вирусом, в то время как центральный аксон достигает мозга напрямую, без промежуточных синаптических контактов (с псевдоуниполярной ганглиозной клеткой), что характерно для других сенсорных систем. Четыре возможных пути из полости носа в головной мозг через решетчатую пластинку показаны на рисунке 6A-D.

Обонятельный нерв. К настоящему моменту не осталось сомнений, что большинство обонятельных нейронов не экспрессирует белки ACE2 и TMPRSS2 (таблица 2) [6, 10, 11, 18, 29, 38, 54]. Не было также получено никаких убедительных доказательств того, что обонятельные нейроны людей [69] или животных [14, 107] аккумулируют SARS-CoV-2, что вполне согласуется с вышеприведенным фактом. Но можем ли мы утверждать с полной уверенностью, что вирусы SARS-CoV не способны использовать обонятельный путь для проникновения в мозг, руководствуясь лишь тем, что нейроны обонятельных рецепторов не экспрессируют белки, необходимые вирусу для входа в клетку, или экспрессируют (TMPRSS2), но на очень низком уровне? К сожалению, нет. Существуют косвенные доказательства того, что вирусы SARS могут выходить за пределы поддерживающих клеток и дости-

гать головного мозга. Рассмотрим несколько потенциальных механизмов, объясняющих возможность подобного перемещения. Известно, что вирус может проникать и проникает в поддерживающие клетки [14]. Вместе с тем главный вопрос заключается в следующем: каким образом вирус перемещается из поддерживающих клеток либо в обонятельные нейроны, либо к другим клеткам или структурам, имеющим контакт со спинномозговой жидкостью? Является ли близкое соседство достаточным условием для переноса SARS-CoV-2 между разными типами клеток, не образующих синаптический контакт (рисунок 4)? Если это действительно так, то вирус может использовать органелльный транспорт (экзосомный путь) между поддерживающими клетками и нейронами, который был обнаружен между клетками-донорами и клетками-реципиентами в других модельных системах [97]. Еще один возможный механизм транспорта был предложен DosSantos и соавторами [23] на основании данных о том, что некоторые стволовые клетки обонятельного эпителия экспрессируют небольшое количество ACE2 [11, 26, 29, 56]. Возможно, как минимум теоретически, что вирус может перемещаться из поддерживающих клеток в стволовые клетки, которые затем развиваются в незрелые обонятельные нейроны, а когда те превращаются в зрелые обонятельные нейроны (с аксонами, доходящими до обонятельной луковицы), они оказываются способными к переносу вируса непосредственно в обонятельную луковицу и за ее пределы (рисунок 6А).

Концевой нерв (Нулевой черепно-мозговой нерв). Характерной чертой всех млекопитающих является наличие нейронов, тела которых рассеяны вдоль обонятельного нерва и обонятельной луковицы и которые, как принято считать, обладают хемосенсорными и/или вегетативными/эндокринными функциями, включая регуляцию секреции слизи в слизистой оболочке полости носа. Они соединяют эпителий полости носа с нервными центрами, расположенными каудальнее обонятельной луковицы: в медиальном переднем мозге (перегородке), преоптической области и гипоталамусе [57]. Эти нейроны относительно малочисленны у человека (30-1500 клеток); у некоторых морских млекопитающих их гораздо больше (10000-20000) [57, 81]. Экспрессируют ли эти клетки ACE2 или TMPRSS2, в настоящее время неизвестно, но наличие экспрессии ACE2 можно ожидать, основываясь на предполагаемой функции регуляции кровотока у морских млекопитающих [81]. Известно, что у мышей клетки концевого нерва иннервируют не только кровеносные сосуды (включая фенестрированные капилляры) — подобно циркумвентрикулярным органам, но некоторые из них также непосредственно контактируют с субарахноидальным пространством [47]. Эти характеристики описывают концевой нерв как практически идеальный проводник для транспорта SARS-CoV-2 в каудальные центры головного мозга, в спинномозговую жидкость и в сосудистую систему (рисунок 6В), особенно если присутствует экспрессия белков ACE2 и TMPRSS2. Участки головного мозга, с которыми контактирует концевой нерв, включая гипоталамус, в свою очередь могут распространять вирус по паренхиме головного мозга посредством нейронов, экспрессирующих ACE2 [77, 85]. Ранее в отношении SARS-CoV-1 было показано, что данный вирус способен накапливаться в гипоталамусе людей и животных [36, 78].

Пространства, содержащие спинномозговую жидкость. Спинномозговая жидкость (ликвор) через решетчатую пластинку попадает в лимфатические сосуды, и это пространство находится в непосредственной близости от обонятельных нервов и между ними [80]. Хотя движение ликвора в основном направлено от головного мозга к полости носа, вполне возможен и ток в противоположном направлении, что было описано в литературе [65]. Вещества, проникающие через эпителий полости носа и достигающие собственной

пластинки слизистой оболочки, либо всасываются в сосудистую сеть, либо проникают в промежутки между периневральными оболочками, окружающими обонятельный нерв, и таким образом попадают в мозг и ликвор [65], как показано на рисунке 6C.

Сосудистая система. Вокруг носовых ходов расположена густая система кровеносных сосудов. Попадая в кровеносные сосуды, вещества могут пересечь гематоэнцефалический барьер в циркумвентрикулярных органах или попасть в головной мозг напрямую из полости носа, как было описано выше. Считается, что наиболее быстрый транспорт от эпителия полости носа к обонятельной луковице и стволу мозга обеспечивается циркуляцией интерстициальной жидкости в периваскулярных пространствах мозговых кровеносных сосудов, а не внутриклеточным транспортом по черепным нервам [65]. Циркумвентрикулярные органы, как показано на рисунке 6D, могут захватывать вирус из сосудистой сети посредством специализированных клеток, таницитов, экспрессирующих ACE2 [77].

Выводы исследований, проведенных на животных моделях. Как известно из результатов исследований, проведенных на животных моделях, различные вирусы используют разные пути и их сочетания для проникновения в головной мозг из других тканей и органов [25, 89, 91]. Некоторые вирусы перемещаются от нейрона к нейрону, используя антероградный и ретроградный аксональный транспорт, продвижение с помощью которого между двумя связанными нейронами занимает приблизительно один день [25, 78]. В то же время другие вирусы могут проникать в пространства, содержащие спинномозговую жидкость, например, через отверстия решетчатой пластинки, откуда быстро распространяются по всем желудочкам головного мозга и поражают нейроны, в том числе и те, которые не входят в обонятельную систему [78, 91].

При искусственной сверхэкспрессии человеческого ACE2 в клетках мыши с использованием промотора цитокератина K18 (см. вставку 1) вирус SARS-CoV-1 быстро инфицировал головной мозг вскоре после интраназального введения [68, 78]. Смерть инфицированных мышей при этом наступала менее чем через неделю с момента инфицирования мозга, по-видимому, из-за гибели пораженных вирусом нейронов в стволе мозга. Поскольку цитокератин K18 экспрессируется в поддерживающих клетках, но не в обонятельных нейронах [103], в этом эксперименте вирус SARS, вероятно, распространялся через поддерживающие клетки, так как из-за сверхэкспрессии они содержали большое количество белка ACE2. Интересно, что перемещение SARS-CoV-1 из полости носа в ствол мозга нельзя объяснить исключительно транспортом между обонятельными нейронами, поскольку в некоторых случаях не наблюдалось поражение обонятельной луковицы [68], а также потому, что перемещение происходило слишком быстро, и вирус поражал нейроны, не входящие в обонятельную систему [78].

Принимая во внимание все вышеизложенное, мы сочли возможным расширить гипотезу, предложенную Li и соавторами [63]. Поскольку поддерживающие клетки встречаются по всей толщине обонятельного эпителия, SARS-CoV-2 может проникать в собственную пластинку слизистой оболочки и поступать в ликворные пространства внутри решетчатой пластинки, а затем быстро распространяться по всей желудочковой системе, преимущественно поражая типы клеток, близкие к желудочковой эпендиме (например, дорсальный шов в стволе мозга, нейроны гипоталамуса и базальных ганглиев), и лишь в редких случаях достигая частей мозга, удаленных от желудочковой системы (например, мозжечка). Наша расширенная гипотеза согласуется как с результатами исследований с участием людей [69, 77], так и с данными, полученными на животных моделях, в которых для различных вирусов, включая коронавирусы, было продемонстрировано явление нейротропности [89, 78].

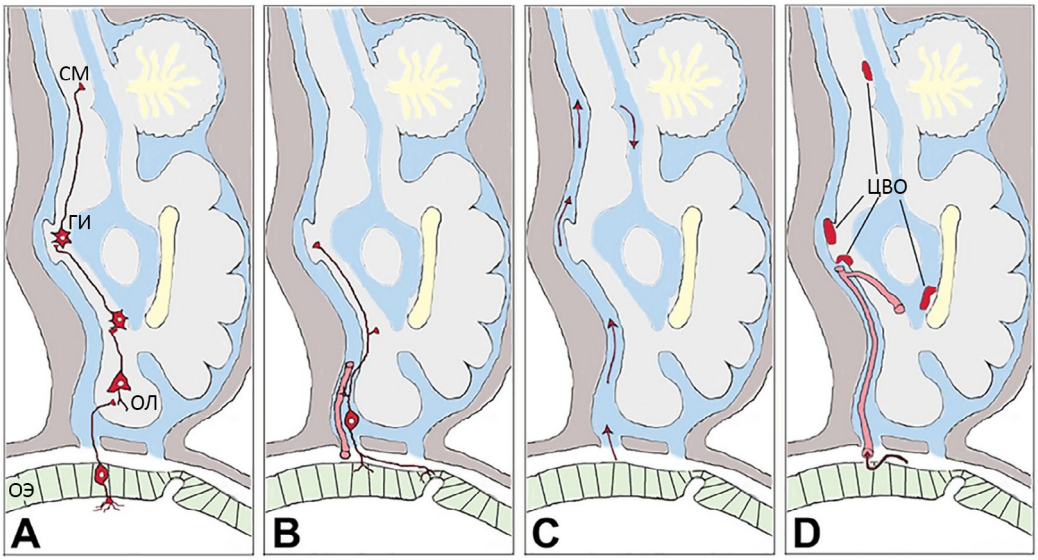

Рисунок 6. Четыре гипотетических пути прохождения вируса SARS-CoV-2 из полости носа в головной мозг через решетчатую пластинку. (A) Обонятельные пути. (B) Терминальный нерв. (C) Спинномозговая жидкость. (D) Сосудистая сеть. СМ, ствол мозга; ЦВО, циркумвентрикулярные органы; ГИ, гипоталамус; ОЛ, обонятельная луковица; ОЭ, обонятельный эпителий.

Обобщение результатов экспериментальных и клинических исследований. В недавнем исследовании был проведен анализ частоты выявления SARS-CoV-2 в различных областях головного мозга у пациентов с COVID-19 [69]. Хотя это исследование не анализировало динамику развития инфекции, а оценивала только ее итог, полученные данные интересно сравнить с другой работой, в которой вирус SARS-CoV-1 был выявлен в ядрах головного мозга животных [68, 78]. Особый интерес представляет тот факт, что у людей в большинстве исследованных случаев, несмотря на наиболее высокие уровни вирусной нагрузки в слизистой обонятельного эпителия [69], вирус гораздо чаще обнаруживался в продолговатом мозге, чем в обонятельной луковице, что говорит не в пользу гипотезы о переносе вируса от нейрона к нейрону по обонятельному нерву, а скорее согласуется с гипотезой о распространении вирусных частиц через ликвор, как это было показано в исследованиях на животных [68, 78]. Упомянутые исследования, проводившиеся на мышах, также пролили свет на динамику и последовательность распространения вируса по участкам головного мозга после проникновения из полости носа [78]. Представляет интерес тот факт, что проникновению вируса в обонятельную луковицу не предшествовало прохождение через другие участки, как можно было бы ожидать в случае транспорта вируса из обонятельных нейронов последовательно в митральные клетки, а затем в мишени второго и третьего порядка в обонятельной луковице. Скорее вирус появлялся одновременно в обонятельной луковице, ядрах шва продолговатого мозга и в нейронах гипоталамуса и базальных ганглиев [78], что может косвенно свидетельствовать в пользу того, что нейрон-нейронный транспорт не является единственным путем распространения вируса в головном мозге. Сходным образом у пациентов с COVID-19 и высокой вирусной нагрузкой в обонятельном эпителии большие количества вируса чаще обнаруживались в продолговатом мозге, нежели в обонятельной луковице, а случаев поражения обо-

нятельной луковицы было отмечено столько же, сколько и случаев вовлечения ганглия тройничного нерва [69]. Учитывая результаты исследования динамики распространения вируса на примере мышей, по имеющимся в настоящее время данным можно предположить распространение вируса из обонятельного эпителия через решетчатую пластинку в головной мозг. Но в дополнение к антероградному транспорту по аксонам в нейроны обонятельной луковицы второго порядка вирус также, по-видимому, использует и другой путь. Вероятно, этот путь в качестве проводников включает ликворные пространства, прободающие решетчатую кость по пути прохождения волокон обонятельных нервов, а также каналы, образованные обкладочными нейроэпителиальными клетками [15, 63, 80, 123], или клетки концевого нерва (рисунок 6В). Доступ к спинномозговой жидкости позволил бы вирусу быстро распространяться по всей желудочковой системе, достигая ближайших ядер, расположенных в перивентикулярном пространстве, то есть ядер шва и гипоталамуса — именно для этих участков Netland и соавторы [78] описывают большое скопление вирусных частиц, сопровождающееся поражением обонятельной луковицы. Большую ценность для определения точного пути проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг представляют животные модели с физиологическим уровнем экспрессии человеческого ACE2 (вставка 1).

Способен ли коронавирус проникать в клетку и транспортироваться далее без использования белка ACE2? При интерпретации результатов описанного выше исследования необходимо также учитывать, что новый коронавирус может использовать ACE2-независимый транспорт между поддерживающими клетками и обонятельными нейронами. SARS-CoV-1 и другие коронавирусы, помимо своего основного высокоаффинного рецептора, могут также использовать дополнительные низкоаффинные корецепторы. Например, было показано, что альтернативными рецепторами SARS-CoV-1 в организме хозяина могут быть гликопротеины CD209 [46]. SARS-CoV-2 для проникновения в некоторые типы клеток может использовать CD147 [128]. Хотя обонятельные нейроны не экспрессируют или экспрессируют очень малое количество ACE2, в них, по данным многочисленных исследований с использованием методов микроматричного анализа и РНК-секвенирования, наблюдается экспрессия CD147 [56, 79, 99]. Таким образом, существует вероятность, что некоторые вирусные частицы транспортируются от поддерживающих клеток к обонятельным нейронам посредством CD147-зависимого пути. В качестве еще одной альтернативы вирус может использовать экзосомный путь, который, как известно, позволяет вирусам распространяться от одной клетки к другой [97]. Более того, возможно,

Вставка 1. Изучение нейротропности коронавируса на моделях генетически модифицированных мышей.

Основной моделью для изучения COVID-19 являются мыши, экспрессирующие человеческую протеазу ACE2, рецептор SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. Во время эпидемии SARS было разработано несколько таких моделей. Первой и наиболее известной стала модель лаборатории Стэнли Перлмана (Stanley Perlman), в которой сверхэкспрессия человеческого ACE2 была достигнута с помощью эпителиально-специфического промотора K18 [68]. Другая линия мышей, выведенная в Китайской академии медицинских наук [139], характеризуется более близкой к физиологическому уровню экспрессией человеческого ACE2, что, вероятно, было достигнуто за счет использования эндогенного ACE2-промотора мышей для контроля над экспрессией гена. К сожалению, эта линия не является коммерчески доступной. Третья модель, использующая человеческий ACE2, была разработана в лаборатории Ральфа Барика (Ralph Baric) [70]. В этой линии мышей человеческий ACE2 сверхэкспрессировался под контролем специфичного для реснитчатого эпителия легких промотора FOXJ1. В недавнем исследовании проводили интраназальное за-

ражение SARS-CoV-2 мышей линии, выведенной в лаборатории Ральфа Барика. По результатам работы был сделан вывод, что симптомы, наблюдаемые у этих мышей, сходны с симптомами COVID-19 у людей [50]. В отличие от линии мышей лаборатории Перлмана большинство зараженных животных выздоравливали, и у них, за исключением нескольких погибших особей, не происходило накопление вирусных частиц в головном мозге. Другая модель, в которой сверхэкспрессия ACE2 у мышей достигалась под контролем сильного искусственного промотора CAG, была разработана в лаборатории Ценга (Tseng). Однако, все три описанные модели, характеризующиеся сверхэкспрессией человеческого ACE2, не лишены возможных артефактов, вызванных случайной интеграцией трансгена в геном мыши, а разные паттерны экспрессии человеческого ACE2 в обонятельном эпителии их клеток, возможно, объясняются использованием разных промоторов (таблица 3). Транскриптомный анализ показал, что промотор K18, используемый в случае линии мышей лаборатории Перлмана, инициирует наиболее высокую экспрессию ACE2 в поддерживающих клетках обонятельного эпителия, в то время как промотор FOXJ1, используемый в модели Барика, вероятно, опосредует более высокую экспрессию в нейронах. Следует отметить, однако, что ни одна из моделей, разработанных для изучения SARS-CoV-1, не позволила получить пространственно-временную картину экспрессии человеческого ACE2, идентичную экспрессии эндогенного ACE2 мыши. Следовательно, ни одна из этих моделей не обладает достаточной реалистичностью для проведения экспериментов по определению точного маршрута распространения SARS-CoV-2 по обонятельному пути.

Недавно Сан (Sun) с группой исследователей разработали давно ожидаемую ACE2 гуманизированную нокин-модель с использованием технологии CRISPR/Cas9 [113]. Мыши этой линии экспрессируют человеческий ACE2 под контролем эндогенного промотора, а вставка трансгена произведена по локусу мышиного ACE2. Теоретически это должно обеспечивать экспрессию человеческого ACE2 на уровне и с пространственно-временными характеристиками экспрессии эндогенного мышиного ACE2. При интраназальном введении SARS-CoV-2 мышам с человеческим ACE2 высокий уровень вирусной нагрузки выявлялся не только в легких, но и в головном мозге [113]. При использовании некоторых, но не всех моделей наблюдалось присутствие SARS-CoV в головном мозге (таблица 3), но до настоящего момента путь вируса к мозгу был исследован только на линии мышей Перлмана [78]. Можно ожидать, что вскоре будут проведены исследования и на других линиях мышей, которые позволят выяснить, могут ли вирусные частицы переноситься из обонятельного эпителия в мозг по аксонам обонятельных нейронов или альтернативными способами. Эти исследования будут выглядеть наиболее убедительно при использовании линий мышей, экспрессирующих человеческий ACE2 под контролем эндогенных промоторов, подобных описанным выше.

Недавно Sun и соавторами [112] был представлен еще один подход к созданию новой модели для исследования COVID-19. Авторы показали, что временное повышение (до достаточного уровня) экспрессии человеческого ACE2 в клетках мышей может быть достигнуто с помощью трансдукции рекомбинантным аденовирусным вектором. Использованный вирусный промотор CMV стимулирует экспрессию человеческого ACE2, в основном, в респираторном эпителии, поэтому исследователи наблюдали исключительно легочные симптомы, тогда как развития неврологических не отмечалось. Для изучения возможного поражения коронавирусом нервной системы на модели мышей, экспрессирующих человеческий ACE2, необходимо использовать другой промотор, синапсин 1. Преимущество такого подхода заключается в том, что для создания этой модели не требуется трудоемкая селекция.

Мы ожидаем, что вскоре будет создано несколько линий мышей, характеризующихся экспрессией человеческого ACE2 в так называемой “безопасной зоне”, локусе ROSA26. Внедрение гена ACE2 в этот локус исключит риск появления артефактов, ассоциированных с воздействием трансгена на экспрессию близлежащих генов [31]. Стратегия с использованием ROSA26 также позволит стимулировать экспрессию человеческого ACE2 в клетках мышей с применением различных промоторов, включая эндогенный про-

мотор ROSA26, сильные искусственные промоторы и тканеспецифичные промоторы. Так, в клеточных линиях мышей, у которых синтез рекомбиназы Cre находится под контролем тканеспецифичных промоторов, возможно добиться тканеспецифичной экспрессии человеческого ACE2 после пересечения границы ROSA26-hACE2, содержащей стоп-кодон, фланкированный сайтами loxP. Кроме того, создание рекомбинантного вируса SARS-CoV-2, содержащего рекомбиназу Cre, позволит отслеживать инфицирование клеток *in vivo*, так как экспрессия флуоресцентного маркерного белка в клетках зараженной мыши станет возможной только после удаления стоп-кодона рекомбиназой Cre. Для изучения COVID-19 необходимо иметь несколько оптимальных мышиных моделей. Некоторые генетически модифицированные линии удобны для тестирования вакцин и лекарственных препаратов, тогда как другие линии больше подходят для изучения воздействия SARS-CoV-2 на нервную систему. Мы полагаем, что вышеупомянутые мышиные модели вскоре внесут значительный вклад в понимание молекулярных механизмов обонятельной недостаточности, а также аксонального транспорта и поражения головного мозга при COVID-19.

сам SARS-CoV-2 стимулирует экспрессию ACE2 в тканях хозяина [77, 142], что еще сильнее затрудняет задачу исследователей при идентификации ассоциированных с развитием инфекции типов клеток и потенциальных путей ее распространения.

Возможное влияние вирусного поражения головного мозга на развитие нейродегенеративных заболеваний. После проникновения в мозг вирус способен сохраняться в нем в течение многих лет, и такое длительное присутствие может привести к воспалению, которое, как принято считать, играет немаловажную роль в развитии хронических неврологических заболеваний [21, 25]. Это можно рассматривать как еще один дополнительный фактор, определяющий важность проведения исследований, которые позволят определить, возможно ли проникновение SARS-CoV-2 в головной мозг через решетчатую пластинку и каков его механизм. У пациентов с COVID-19 могут наблюдаться различные неврологические симптомы [67, 129]. Длительное присутствие вируса в головном мозге может привести к воспалению и, возможно, инициировать развитие или усугубить течение уже имеющихся хронических неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона [21, 25, 105]. Необходимо учитывать возможность транспорта вируса из полости носа в головной мозг наряду с другими потенциальными маршрутами SARS-CoV-2 от периферии к мозгу [4, 15, 23, 63]. Учитывая, что для обонятельного эпителия характерен самый высокий в полости носа уровень экспрессии белков, необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, и тот факт, что он является наиболее уязвимой структурой при заражении воздушно-капельным путем, исследователям-неврологам следует со всей серьезностью отнестись к возможности инфицирования головного мозга SARS-CoV-2 посредством проникновения из полости носа.

Заключение. Таким образом, обонятельная/вкусовая недостаточность у пациентов с COVID-19 представляет собой серьезную проблему из-за стремительности развития, очень высокой вирусной нагрузки в тканях и возможности превращения носителей в суперраспространителей инфекции, а также из-за потенциального проникновения вируса из полости носа в головной мозг. С другой стороны, она представляет собой полезный диагностический критерий, так как аносмию можно использовать для быстрого скрининга с целью раннего выявления носителей нового коронавируса, не имеющих других симптомов инфекции. Формирование новой области исследований связано с появлением гипотезы о том, что различия в распространенности хемосенсорных дефектов могут быть вызваны генетическими факторами, например, вариациями в степени сродства рецептора ACE2 к вирусу, которые, следовательно, могут определять инфекционность

вируса и темпы его распространения. Причину межпопуляционных различий в этом отношении еще предстоит проверить в будущих исследованиях, но, если высказанные гипотезы подтвердятся, это поспособствует выявлению наиболее уязвимых к COVID-19 популяций, а также поможет подобрать наиболее эффективные меры по противодействию пандемии, учитывающие различия в инфекционности вируса для разных групп людей. Вопрос о том, способен ли SARS-CoV-2 распространяться из полости носа в головной мозг, особенно при длительном персистировании инфекции, требует дальнейшего изучения и является принципиально важным для точной оценки краткосрочных и долгосрочных последствий вирусного поражения головного мозга.

Благодарности: *Авторы выражают благодарность Маттиасу Бохтлеру (Международный институт молекулярной и клеточной биологии, Варшава) за полезные комментарии.*

Вклад авторов: *Оба автора внесли равный вклад в написание данной статьи.*

Заявление о конфликте интересов: *Авторы заявили об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с исследованием, написанием и/или публикацией данной статьи.*

Финансирование: *Авторы сообщили о следующих источниках финансовой поддержки для исследования, написания и/или публикации данной статьи: Работа была поддержана программой ID-UB «Excellence Initiative — Research University» Университета Николая Коперника и Национальным институтом здоровья. CSvB поддерживается грантом Национального института общих медицинских наук (GM103554). Спонсоры не принимали участия в подготовке, рецензировании, утверждении рукописи или принятии решения о подаче рукописи в журнал для публикации.*

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. *Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis*. Mayo Clin Proc. **2020**;95(8):1621-1631. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030
2. Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. *Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI*. AJNR Am J Neuroradiol. **2020**;41(9):1703-1706. DOI: 10.3174/ajnr.A6675
3. 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. **2020**;12(11):10087-10098
4. 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**;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122
5. Bao L, Deng W, Huang B, et al. *The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice*. Nature. **2020**;583(7818):830-833. DOI: 10.1038/s41586-020-2312-y
6. Baxter BD, Larson ED, Feinstein P, et al. *Transcriptional profiling reveals TRPM5-expressing cells involved in viral infection in the olfactory epithelium*. bioRxiv. **2020**;2020.05.14.096016. DOI: 10.1101/2020.05.14.096016
7. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. *ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population*. MedRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.04.03.20047977
8. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. *Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19*. Lancet Infect Dis. **2020**;20(9):1014-1015. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30297-8
9. Bertlich M, Stihi C, Weiss BG, et al. *Characteristics of impaired chemosensory function in hospitalized COVID-19 Patients*. Preprint SSRN. **2020**. DOI: 10.2139/ssrn.3576889
10. 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**;11(11):1555-1562. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00210

11. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, 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**;6(31):eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
12. Brann JH, Firestein SJ. *A lifetime of neurogenesis in the olfactory system*. Front Neurosci. **2014**;8:182. DOI: 10.3389/fnins.2014.00182
13. Briguglio M, Bona A, Porta M, et al. *Disentangling the Hypothesis of Host Dysosmia and SARS-CoV-2: The Bait Symptom That Hides Neglected Neurophysiological Routes*. Front Physiol. **2020**;11:671. DOI: 10.3389/fphys.2020.00671
14. Bryche B, Deliot ASA, Murri S, et al. *Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.16.151704
15. Butowt R, Bilinska K. *SARS-CoV-2: olfaction, brain infection and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(9):1200-1203. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00172
16. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. *Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations*. Cell Discov. **2020**;6:11. DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study*. Lancet. **2020**;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
18. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. *Elevated ACE2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.08.084996
19. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, et al. *COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage*. Neuron. **2020**;107(2):219-233. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.032
20. Dell'Era V, Farri F, Garzaro G, et al. *Smell and taste disorders during COVID-19 outbreak: Cross-sectional study on 355 patients*. Head Neck. **2020**;42(7):1591-1596. DOI: 10.1002/hed.26288
21. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. *Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?* Viruses. **2019**;12(1):14. DOI: 10.3390/v12010014
22. Dos Santos NPC, Khayat AS, Rodrigues JCG, et al. *TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations*. MedRxiv Preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.09.20126680
23. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. *Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review*. Front Neuroanat. **2020**;14:37. DOI: 10.3389/fnana.2020.00037
24. Doty RL, Mishra A. *Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis* [published correction appears in Laryngoscope 2001 Sep;111(9):1673]. Laryngoscope. **2001**;111(3):409-423. DOI: 10.1097/00005537-200103000-00008
25. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, et al. *Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43*. J Virol. **2018**;92(17):e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18
26. Durante MA, Kurtenbach S, Sargi ZB, et al. *Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans*. Nat Neurosci. **2020**;23(3):323-326. DOI: 10.1038/s41593-020-0587-9
27. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. *Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure*. N Engl J Med. **2020**;383(16):1522-1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
28. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. *Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;146(7):674-675. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832
29. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, et al. *SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium*. BioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.03.31.013268
30. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. *Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes*. Proc Natl

Acad Sci U S A. **2020**;117(17):9241-9243. DOI: 10.1073/pnas.2004999117

31. Friedrich G, Soriano P. *Promoter traps in embryonic stem cells: a genetic screen to identify and mutate developmental genes in mice*. Genes Dev. **1991**;5(9):1513-1523. DOI: 10.1101/gad.5.9.1513
32. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. *Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?* Rhinology. **2020**;58(3):299-301. DOI: 10.4193/Rhin20.114.
33. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. *COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran*. Med Hypotheses. **2020**;141:109757. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109757
34. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. *The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries*. PLoS One. **2020**;15(6):e0234765. DOI: 10.1371/journal.pone.0234765
35. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. *Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear*. Cell. **2020**. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.040
36. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. *Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS*. J Exp Med. **2005**;202(3):415-424. DOI: 10.1084/jem.20050828
37. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. N Engl J Med. **2020**;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
38. Gupta K, Mohanty SK, Kalra S, et al. *The molecular basis of loss of smell in 2019-nCoV infected individuals*. Research Square Preprint. **2020**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-19884/v1
39. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, et al. *Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19-positive patients compared to subjective methods: a systematic review and meta-analysis*. MedRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.07.04.20145870.
40. Heydel JM, Coelho A, Thiebaud N, et al. *Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events*. Anat Rec (Hoboken). **2013**;296(9):1333-1345. DOI: 10.1002/ar.22735
41. Hopkins C, Surda P, Kumar N. *Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic*. Rhinology. **2020**;58(3):295-298. DOI: 10.4193/Rhin20.116
42. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. *SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract.* Cell. **2020**;182(2):429-446.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.042
43. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. *Position paper on olfactory dysfunction*. Rhinol Suppl. **2017**;54(26):1-30. DOI: 10.4193/Rhino16.248
44. Hwang CS. *Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case*. Acta Neurol Taiwan. **2006**;15(1):26-28.
45. Irvin JD, Viau JM. *Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril*. Am J Med. **1986**;81(4C):46-50. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90945-9
46. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, et al. *CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2004**;101(44):15748-15753. DOI: 10.1073/pnas.0403812101
47. Jennes L. *The nervus terminalis in the mouse: light and electron microscopic immunocytochemical studies*. Ann N Y Acad Sci. **1987**;519:165-173. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb36295.x
48. Jia C, Roman C, Hegg CC. *Nickel sulfate induces location-dependent atrophy of mouse olfactory epithelium: protective and proliferative role of purinergic receptor activation*. Toxicol Sci. **2010**;115(2):547-556. DOI: 10.1093/toxsci/kfq071
49. Jia Y, Shen G, Zhang Y, et al. *Analysis of the mutation dynamics of SARS-CoV-2 reveals the spread history and emergence of RBD mutant with lower ACE2 binding affinity*. BioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.04.09.034942
50. Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, et al. *Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2*. Cell. **2020**;182(1):50-58.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.027

51. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, et al. *18FDG PET/CT scan reveals hypoactive orbitofrontal cortex in anosmia of COVID-19*. Acad Radiol. **2020**;27(7):1042-1043. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.030
52. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. *COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings.* Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;163(1):132-134. DOI: 10.1177/0194599820922992
53. Kermen F, Midroit M, Kuczewski N, et al. *Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb*. Nat Neurosci. **2016**;19(7):876-878. DOI: 10.1038/nn.4317
54. Klingenstein M, Klingenstein S, Neckel PH, et al. *Evidence of SARS-CoV2 entry protein ACE2 in the human nose and olfactory bulb*. bioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.07.15.204602
55. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. *Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus*. Cell. **2020**;182(4):812-827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043
56. Krolewski RC, Packard A, Schwob JE. *Global expression profiling of globose basal cells and neurogenic progression within the olfactory epithelium*. J Comp Neurol. **2013**;521(4):833-859. DOI: 10.1002/cne.23204
57. Larsell O. *The nervus terminalis*. Ann Otol Rhinol Laryngol. **1950**;59:414-438. DOI: 10.1177/000348945005900211
58. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, 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**;277(8):2251-2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
59. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. *Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19*. Ann Intern Med. **2020**. DOI: 10.7326/M20-2428
60. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. *Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients*. J Korean Med Sci. **2020**;35(18):e174. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e174
61. Li W, Zhang C, Sui J, et al. *Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2*. EMBO J. **2005**;24(8):1634-1643. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600640
62. Li Q, Wu J, Nie J, et al. *The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity*. Cell. **2020**. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.012
63. Li Z, Liu T, Yang N, et al. *Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain*. Front Med. **2020**. DOI: 10.1007/s1168
64. Liang F. *Sustentacular cell enwrapment of olfactory receptor neuronal dendrites: an update*. Genes. **2020**;11:493. DOI: 10.3390/genes11050493
65. Lochhead JJ, Thorne RG. *Intranasal delivery of biologics to the central nervous system*. Adv Drug Deliv Rev. **2012**;64(7):614-628. DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002
66. Lovato A, Antonini A, de Filippis C. *Comment on "The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis"*. Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**. DOI: 10.1177/0194599820934761
67. Mao L, Jin H, Wang M, et al. *Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China*. JAMA Neurol. **2020**;77(6):1-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
68. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. *Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus*. J Virol. **2007**;81(2):813-821. DOI: 10.1128/JVI.02012-06
69. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. *Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as port of Central Nervous System entry in COVID-19 patients*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.04.135012.
70. Menachery VD, Yount BL Jr, Sims AC, et al. *SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2016**;113(11):3048-3053. DOI: 10.1073/pnas.1517719113
71. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. *COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge*. Am J Otolaryngol. **2020**;41(5):102581. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581
72. Menni C, Sudre CH, Steves CJ, et al. *Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives*. Lancet.

2020;395(10241):e107-e108. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31281-2
73. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. *Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19*. Nat Med. **2020**;26(7):1037-1040. DOI: 10.1038/s41591-020-0916-2
74. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. *A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2*. Int J Infect Dis. **2020**;94:55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
75. Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, et al. *Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19*. Am J Otolaryngol. **2020**;41(6):102636. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102636
76. Naik BS, Shetty N, Maben EV. *Drug-induced taste disorders*. Eur J Intern Med. **2010**;21(3):240-243. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.01.017
77. Nampoothiri S, Sauve S, Ternier G, et al. *The hypothalamus as a hub for putative SARS-CoV-2 brain infection*. bioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.08.139329
78. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2*. J Virol. **2008**;82(15):7264-7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
79. Nickell MD, Breheny P, Stromberg AJ, McClintock TS. *Genomics of mature and immature olfactory sensory neurons*. J Comp Neurol. **2012**;520(12):2608-2629. DOI: 10.1002/cne.23052
80. Norwood JN, Zhang Q, Card D, et al. *Anatomical basis and physiological role of cerebrospinal fluid transport through the murine cribriform plate*. Elife. **2019**;8:e44278. DOI: 10.7554/eLife.44278
81. Oelschläger HA, Buhl EH, Dann JF. *Development of the nervus terminalis in mammals including toothed whales and humans*. Ann N Y Acad Sci. **1987**;519:447-464. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb36316.x
82. Oliviero A, de Castro F, Coperchini F, et al. *COVID-19 pulmonary and olfactory dysfunctions: Is the chemokine CXCL10 the common denominator?* Neuroscientist. **2020**. DOI: 10.1177/1073858420939033
83. Oran DP, Topol EJ. *Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review*. Ann Intern Med. **2020**;M20-3012. DOI: 10.7326/M20-3012
84. Ou J, Zhou Z, Zhang J, et al. *RBD mutations from circulating SARS-CoV-2 strains enhance the structure stability and infectivity of the spike protein*. bioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.03.15.991844
85. Pal R, Banerjee M. *COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored*. J Endocrinol Invest. **2020**;43(7):1027-1031. DOI: 10.1007/s40618-020-01276-8
86. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. *Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. J Med Virol. **2020**;92(7):699-702. DOI: 10.1002/jmv.25915
87. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, et al. *More than just smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis*. MedRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.04.20090902
88. Passarelli PC, Lopez MA, Mastandrea Bonaviri GN, et al. *Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection*. Am J Dent. **2020**;33(3):135-137.
89. Perlman S, Evans G, Afifi A. *Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain*. J Exp Med. **1990**;172(4):1127-1132. DOI: 10.1084/jem.172.4.1127
90. Phelan J, Deelder W, Ward D, et al. *Controlling the SARS-CoV-2 outbreak, insights from large scale whole genome sequences generated across the world*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.04.28.066977
91. Plakhov IV, Arlund EE, Aoki C, Reiss CS. *The earliest events in vesicular stomatitis virus infection of the murine olfactory neuroepithelium and entry of the central nervous system*. Virology. **1995**;209(1):257-262. DOI: 10.1006/viro.1995.1252
92. 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**;77(8):1028-1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
93. Printza A, Constantinidis J. *The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID 19*. Eur Arch Otorhinolaryngol. **2020**;277(9):2625-2630. DOI: 10.1007/s00405-020-06069-6

94. Qiu C, Cui C, Hautefort C, et al. *Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study*. MedRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.13.20100198
95. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. *Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model*. Science. **2020**;368(6494):1012-1015. DOI: 10.1126/science.abb7314
96. Rodriguez S, Cao L, Rickenbacher GT, et al. *Innate immune signaling in the olfactory epithelium reduces odorant receptor levels: modeling transient smell loss in COVID-19 patients*. Preprint medRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.14.20131128
97. Sadeghipour S, Mathias RA. *Herpesviruses hijack host exosomes for viral pathogenesis*. Semin Cell Dev Biol. **2017**;67:91-100. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.03.005
98. Sakano H. *Neural map formation in the mouse olfactory system*. Neuron. **2010**;67(4):530-542. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.07.003
99. Saraiva LR, Ibarra-Soria X, Khan M, et al. *Hierarchical deconstruction of mouse olfactory sensory neurons: from whole mucosa to single-cell RNA-seq*. Sci Rep. **2015**;5:18178. DOI: 10.1038/srep18178
100. Sato T, Ueha R, Goto T, et al. *Expression of ACE2 and TMPRSS2 proteins in the upper and lower aerodigestive tracts of rats*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.14.097204.
101. Sayin I, Yazici ZM. *Taste and Smell Impairment in SARS-CoV-2 Recovers Early and Spontaneously: Experimental Data Strongly Linked to Clinical Data*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(14):2031-2033. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00296
102. Schwob JE. *Neural regeneration and the peripheral olfactory system*. Anat Rec. **2002**;269(1):33-49. DOI: 10.1002/ar.10047
103. Schwob JE, Youngentob SL, Mezza RC. *Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion*. J Comp Neurol. **1995**;359(1):15-37. DOI: 10.1002/cne.903590103
104. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. *Olfactory dysfunction: a highly prevalent symptom of COVID-19 with public health significance*. Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;163(1):12-15. DOI: 10.1177/0194599820926464
105. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, et al. *Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic?* Neurologia. **2020**;35:245-251. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
106. Shang J, Ye G, Shi K, et al. *Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2*. Nature. **2020**;581(7807):221-224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y
107. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. *Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters*. Nature. **2020**;583(7818):834-838. DOI: 10.1038/s41586-020-2342-5
108. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. *A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19*. Int Forum Allergy Rhinol. **2020**;10(7):814-8120. DOI: 10.1002/alr.22578
109. Strafella C, Caputo V, Termine A, et al. *Analysis of ACE2 genetic variability among populations highlights a possible link with COVID19-related neurological complications*. Research Square preprint. **2020**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28871/v1
110. Streeck H. *Wir haben neue Symptome entdeckt*. **2020**. URL: https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/coronavirus/neue-corona-symptome-entdeckt-virologe-hendrik-streeck-zum-virus-16681450.html?GEPC=s3
111. Strotmann J, Breer H. *Internalization of odorant-binding proteins into the mouse olfactory epithelium*. Histochem Cell Biol. **2011**;136(3):357-369. DOI: 10.1007/s00418-011-0850-y
112. Sun J, Zhuang Z, Zheng J, et al. *Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment*. Cell. **2020**. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.010
113. Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. *A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis*. Cell Host Microbe. **2020**;28(1):124-133.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.020

114. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. *The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;163(1):3-11. DOI: 10.1177/0194599820926473
115. Torabi A, Mohammadbagheri E, Akbari Dilmaghani N, et al. *Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(13):1909-1913. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00249
116. Tseng CT, Huang C, Newman P, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor*. J Virol. **2007**;81(3):1162-1173. DOI: 10.1128/JVI.01702-06
117. Tudrej B, Sebo P, Lourdoaux J, et al. *Self-reported loss of smell and taste in SARS-CoV-2 patients: primary care data to guide future early detection strategies*. Research Square preprint. **2020**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28701/v1
118. Ueha R, Kondo K, Kagoya R, et al. *Understanding olfactory dysfunction in COVID-19: Expression of ACE2, TMPRSS2 and Furin in the nose and olfactory bulb in human and mice*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.15.097352
119. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, et al. *No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.21.108506
120. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. *Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases*. Head Neck. **2020**;42(6):1252-1258. DOI: 10.1002/hed.26204
121. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. *Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients*. Laryngoscope. **2020**;130(7):1787. DOI: 10.1002/lary.28692
122. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, et al. *Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients*. Int Forum Allergy Rhinol. **2020**. DOI: 10.1002/alr.22593
123. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. *The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system*. J Pathol. **2015**;235(2):277-287. DOI: 10.1002/path.4461
124. Vedin V, Slotnick B, Berghard A. *Zonal ablation of the olfactory sensory neuroepithelium of the mouse: effects on odorant detection*. Eur J Neurosci. **2004**;20(7):1858-1864. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03634.x
125. Villar PS, Delgado R, Vergara C, et al. *Energy Requirements of Odor Transduction in the Chemosensory Cilia of Olfactory Sensory Neurons Rely on Oxidative Phosphorylation and Glycolytic Processing of Extracellular Glucose*. J Neurosci. **2017**;37(23):5736-5743. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2640-16.2017
126. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. *Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences*. MedRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.15.20132134
127. Walsh-Messinger J, Sahar K, Manis H, et al. *Standardized testing demonstrates altered odor detection sensitivity and hedonics in asymptomatic college students as SARS-CoV-2 emerged locally*. Preprint medRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.17.20106302
128. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. *SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
129. Wang L, Shen Y, Li M, et al. *Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol. **2020**. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2
130. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. *Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens*. JAMA. **2020**;323(18):1843-1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
131. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. *Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan China*. Clin Infect Dis. **2020**;71(15):769-777. DOI: 10.1093/cid/ciaa272
132. Wang Z, Zhou J, Marshall B, et al. *SARS-CoV-2 receptor ACE2 is enriched in a subpopulation of mouse tongue*

epithelial cells in nongustatory papillae but not in taste buds or embryonic oral epithelium. ACS Pharmacol Transl Sci. **2020**;3(4):749-758. DOI: 10.1021/acsptsci.0c00062

133. Williams FMK, Freidin MB, Mangino M, et al. *Self-Reported Symptoms of COVID-19, Including Symptoms Most Predictive of SARS-CoV-2 Infection, Are Heritable*. Twin Res Hum Genet. **2020**;23(6):316-321. DOI: 10.1017/thg.2020.85.
134. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China*. Nature. **2020**;579(7798):265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
135. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses*. Brain Behav Immun. **2020**;87:18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
136. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa*. Int J Oral Sci. **2020**;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
137. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. *Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19*. Lancet Infect Dis. **2020**;20(9):1015-1016. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0
138. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. *Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19*. Int Forum Allergy Rhinol. **2020**;10:821-831. DOI: 10.1002/alr.22592
139. Yang XH, Deng W, Tong Z, et al. *Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection*. Comp Med. **2007**;57(5):450-459.
140. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. *The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity*. bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.12.148726
141. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. *Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms*. J Neurol. **2020**;267(8):2179-2184. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7
142. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. *SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues*. Cell. **2020**;181(5):1016-1035. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
143. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. *SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients*. N Engl J Med. **2020**;382(12):1177-1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737
144. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. *Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review*. JAMA Neurol. **2020**;77(8):1018-1027. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

Перевод поступил в редакцию: 15.10.2021