

ISSN 2181-337X

EURASIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY - HEAD AND NECK SURGERY

Volume 2 • Issue 3

2023



SCIENTIFIC
INNOVATIONS

ejohns.scinnovations.uz



<https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.3.014>

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ ПРИ COVID-19

Вохидов У.Н.¹, Ражабов Д.Б.¹

¹Ташкентский государственный стоматологический институт

Аннотация. Одним из симптомов новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является полное или частичное нарушение обоняния. Целью обзора явилось изучить механизмы нарушения обоняния при COVID-19. Материалом обзора были научные публикации на базе данных PubMed за последние 5 лет, при котором проведен поиск публикаций по проблеме нарушения обоняния при COVID-19. Анализ научных публикаций показал, что существовавшие представления о кондуктивной аносмии недостаточны для объяснения причин нарушения обоняния, вызванного SARS-CoV-2. Основная гипотеза нарушения обоняния при COVID-19 состоит в том, что аносмия/гипосмия вызвана повреждением не нейрональных клеток (как предполагали ранее), а обонятельного эпителия.

Ключевые слова: аносмия, гипосмия, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19.

Для цитирования:

Вохидов У.Н., Ражабов Д.Б. Современный взгляд на этиопатогенетические факторы развития нарушения обоняния при COVID-19. *Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи.* 2023;2(3):80–86. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.3.014>

MODERN VIEW ON THE ETIOPATHOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF OLFACTORY IMPAIRMENT IN COVID-19

Vokhidov U.N.¹, Rajabov D.B.¹

¹ Tashkent State Dental Institute

Abstract. One of the symptoms of a new coronavirus infection (COVID-19) is a complete or partial violation of the sense of smell. The aim of the review was to explore the mechanisms of olfactory impairment in COVID-19. The review material included scientific publications based on the PubMed database over the past 5 years, which searched for publications on the problem of olfactory impairment in COVID-19. Publication's analysis has shown that the existing ideas about conductive anosmia are insufficient to explain the causes of olfactory impairment caused by SARS-CoV-2. The main hypothesis of olfactory impairment in COVID-19 is that anosmia/hyposmia is caused by damage not to neuronal cells (as previously assumed), but to the olfactory epithelium.

Keywords: anosmia, hyposmia, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19.

For citation:

Vokhidov U.N., Rajabov D.B. Modern view on the etiopathogenetic factors in the development of olfactory impairment in COVID-19. *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2023;2(3):80–86. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.3.014>

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 - болезнь, вызванная SARS-CoV-2, - представляет серьезную угрозу для общественного здоровья, являясь причиной глобальной пандемии [44,45,47]. В декабре 2019 г в Ухане, провинция Хубэй (КНР), вспыхнула новая респираторная вирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) с возможностью передачи от человека к человеку [11]. К июлю 2022 г. распространенность инфекции во всем мире достигла 54 790 1157 зарегистрированных случаев заболевания, из них 6 339 899 летальных исходов (данные с сайта Всемирной организации здравоохранения

на 6 июля 2022 г) [32]. Основными первичными клиническими проявлениями COVID-19 служат повышение температуры тела, кашель, одышка, а также признаки поражения легких по типу «матового стекла» (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) [33].

На сегодняшний день известно, что при развитии инфекционно-токсического синдрома в результате заражения COVID-19 также происходит поражение периферической и центральной нервной системы (ЦНС). Учитывая широкое отражение и описание симптомов заболевания в средствах массовой информации, пациенты ста-

ли больше обращать внимание в том числе на такие его проявления, как гипосмия или аносмия [22]. По данным разных исследователей, нарушения обоняния на фоне новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) возникают в 68% случаев. На поверхности вируса SARS-CoV-2 находится белок S1, который взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на поверхности различных клеток-хозяев. В норме этот рецепторный фермент превращает ангиотензин II в ангиотензин I, он неспецифичен для тканей и обнаруживается в легких, почках, жировой ткани, щитовидной железе, что отчасти объясняет наиболее тяжелое течение и наибольшую распространенность последствий перенесенной инфекции среди больных с избыточной массой тела, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом и др. [1].

Рецептор ACE2 также обнаружен в нервной системе, чем может объясняться прямой или косвенный путь его воздействия на нервную систему. Учитывая особенности строения обонятельной системы человека, включающей обонятельный эпителий, обонятельные луковицы, обонятельный нерв, существует мнение, что через решетчатую пластинку коронавирусы могут попадать в ЦНС.

Нарушения обоняния и вкуса были частым симптомом новой коронавирусной инфекции у 417 пациентов в многоцентровом европейском исследовании, включавшем 12 стран (Франция, Испания, Бельгия, Италия и др.), причем 85,6% больных жаловались на потерю обоняния и 88% - на потерю вкуса. Эти симптомы были выраженными и часто встречались у женщин ($p=0,001$). Авторы исследования выдвигают важнейший постулат: внезапное развитие аносмии и/или дисгевзии следует расценивать как симптом SARS-CoV-2 [31].

Нами проведено пилотное исследование феномена аносмии с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) на разных этапах восстановления обоняния у пациентов, перенесших COVID-19.

Течение COVID-19 сопровождается следующими синдромами и симптомами: лихорадкой, слабостью, болью в горле, заложенностью носа, одышкой, кашлем (с мокротой или без нее), сни-

жением или отсутствием обоняния, стеснением в груди, чрезмерным выделением слизи с отхаркиванием, кровохарканьем, головокружением, ознобом, мышечной болью, артралгией. Другие симптомы (головная боль, боль в груди, ринорея, боль в животе, диарея, рвота) выявляют реже [2]. Отношение тяжелых и легких случаев COVID-19 оценивается как 1: 4 [35].

Снижение обоняния и вкуса признано характерными симптомами COVID-19. Чаще всего они преходящие (обоняние и вкус восстанавливаются через несколько дней или недель), но отличаются своим внезапным началом и быстрым восстановлением [10].

Первоначально расстройства обоняния, такие как аносмия (полная потеря обоняния) или гипосмия (снижение обоняния), не считались релевантными симптомами, однако в некоторых исследованиях показана возможная связь между этими расстройствами и COVID-19 [42,43].

У пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 распространенность аносмии составляла ~62% [34]. Женщины и молодые люди более склонны к развитию аносмии, вызванной COVID-19 [34]. Отмечено, что аносмия, вызванная COVID-19, в 3 раза чаще встречалась среди уроженцев Кавказа по сравнению с азиатами [34]. С ростом заболеваемости COVID-19 число пациентов, страдающих аносмией, увеличивалось. Аносмия, вызванная COVID-19, еще некоторое время будет одной из наиболее распространенных патологий в оториноларингологии.

После широкого распространения SARS-CoV-2 в Европе стало очевидно, что аносмия и гипосмия - важные симптомы в диагностике COVID-19 [19]. В связи с этим комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения признал, что обонятельные дисфункции являются первичными симптомами COVID-19.

Остается большой загадкой, как SARS-CoV-2 влияет на обоняние. В настоящее время достигнут значительный прогресс в выяснении клеточных и молекулярных механизмов аносмии, вызванной новым коронавирусом. Недавняя работа позволила по-новому взглянуть на типы клеток обонятельного эпителия, экспрессирующие соответствующие белки проникновения SARS-CoV-2 [4], в которых происходит накопление вируса после заражения [9].

Исследования anosмии, вызванной COVID-19, за последний год резко увеличились; однако многие аспекты этой проблемы остаются не до конца понятными.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Изучить механизмы нарушения обоняния при COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБЗОРА:

Материалом обзора были научные публикации на базе данных PubMed за последние 5 лет, при котором проведен поиск публикаций по проблеме нарушения обоняния при COVID-19. Поиск публикаций проведен с использованием стандартизированных ключевых вопросов, связанных с патофизиологической взаимосвязью нарушений обоняния с COVID-19, а также механизмами повреждения обонятельного эпителия и продолжительностью этих нарушений

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ:

Большинство опубликованных материалов - оригинальные исследования, посвященные изучению механизмов проникновения SARS-CoV-2 в организм хозяина с рассмотрением патофизиологических аспектов, вызывающих anosмию.

Установлено, что SARS-CoV-2 использует свой спайковый белок для связывания с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), и эта связь образуется с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (ТСП2). ТСП2 представляет собой протеазу, присутствующую на поверхности клетки-мишени, которая играет важную роль на пути проникновения вируса, поскольку она расщепляет определенную точку белка-шипа, тем самым обеспечивая связь между С-концевым доменом белка р10 и АПФ2 [20]. Исследования показали, что другая трансмембранная протеаза, ТСП4, способна выполнять ту же функцию, что и ТСП2, поэтому она является альтернативной протеазой для SARS-CoV-2 [23]. В дополнение к трансмембранным протеазам существует внутриклеточная, известная как катепсин-L, которая также может быть ответственна за проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень [29].

Установлено, что некоторые клетки легких, сердца, слизистых оболочек полости рта и носа, яичек, кишечника, лимфоидных органов и мозга

экспрессируют АПФ2, в результате они являются мишенями для SARS-CoV-2 [13]. Тем не менее основными входными воротами для нового коронавируса является слизистая оболочка носа [25,21,13].

Существует 4 предполагаемых причины развития нарушения обоняния у пациентов с COVID-19: заложенность носа и ринорея; поражение нейронов обонятельных рецепторов; повреждение клеток центра обоняния; повреждение поддерживающих клеток обонятельного эпителия (сустентакулярных клеток).

Многие вирусные инфекции вызывают заложенность носа и ринорею, препятствуя доступу летучих пахучих веществ к чувствительному эпителию и связыванию их с обонятельными рецепторами [17,24]. Физическую обструкцию (кондуктивную потерю обоняния) первоначально рассматривали как основную причину anosмии при COVID-19 [20,22]. Однако впоследствии эта точка зрения была исключена на основании результатов некоторых исследований, в первую очередь потому, что у значительной части пациентов (почти 60%) с anosмией нет заложенности носа, обструкции или ринореи [37]. Проведенное радиологическое исследование также не выявило отека слизистой оболочки носа или пазух [37].

Поражение вирусом нейронов обонятельных рецепторов, приводящее к их гибели, также считали одной из причин развития нарушения обоняния [40]. Однако при рассмотрении этого сценария обнаружены 3 основных несоответствия: между длительностью клеточной регенерации и сроками клинического выздоровления, отсутствия экспрессии белков проникновения вируса в обонятельных нейронах и, как следствие, отсутствия в них SARS-CoV-2. Когда нейроны обонятельных рецепторов умирают, для их замены требуется от 8 до 10 дней [6], а также около 5 дней для созревания ресничек [38], но время восстановления обоняния при COVID-19 часто составляет менее 1 нед [15]. Таким образом, функциональное восстановление после anosмии происходит быстрее, чем время, необходимое для замены нейронов, созревания ресничек и роста новых аксонов из обонятельного эпителия через решетчатую пластинку для формирования синапсов в обонятельной луковице [46].

Что касается экспрессии белков проникновения вируса, основываясь на данных pVShco, первыми сделали вывод, что зрелые нейроны обонятельных рецепторов не экспрессируют АПФ2 и, следовательно, вряд ли будут инфицированы SARS-CoV-2. Они также были первыми, кто определил белки проникновения вируса в различных типах клеток обонятельного эпителия. В настоящее время формируется консенсус в отношении того, что зрелые обонятельные нейроны не экспрессируют белки входа вируса (АПФ2 и TCP2), по крайней мере не в значимых уровнях и не в большинстве зрелых обонятельных нейронов мышей и человека [4]. Недавнее исследование, в котором SARS-CoV-2 был обнаружен в клетках обонятельного эпителия хомяка, подтвердило это предположение, показав, что вирус содержали sustentacularные клетки, а не обонятельные нейроны [9]. Это означает, что обонятельные нейроны не являются начальной и основной мишенью вируса. Вместе эти факты исключают тот факт, что многие случаи anosмии при COVID-19 могут быть объяснены прямым повреждением, вызванным вирусом, и гибелью нейронов обонятельных рецепторов.

В нескольких публикациях была рассмотрена возможность проникновения вируса в структуры мозга (обонятельную луковицу, кору головного мозга), что снижает восприятие запаха [1]. Внезапная потеря обоняния (и вкуса) с последующим быстрым восстановлением является веским аргументом против этой гипотезы, как и тот факт, что обонятельные нейроны, которые представляют собой один прямой путь к мозгу путем anterogradного аксонального транспорта, не экспрессируют обязательные входные белки для вируса (как подробно описано выше). Ни в одном из опубликованных и проанализированных исследований, проведенных на модели животных, не показано, что нейроны обонятельного рецептора или обонятельной луковицы накапливают вирус, по крайней мере не в первые 2 нед после заражения [9]. Соответственно третий сценарий крайне маловероятен для объяснения быстрой и преходящей anosмии при COVID-19. В настоящее время нет доказательств того, что SARS-CoV-2 в острой фазе инфекционного процесса может проникать в мозг через обонятельный путь.

Некоторые исследователи выделили SARS-CoV-2 во время заболевания и определили временной период его воздействия на обонятельную систему. Установлено, что вирус локализовался исключительно в sustentacularных клетках, вызывая массивную дегенерацию обонятельного эпителия и повсеместную потерю sustentacularных клеток вместе с обонятельными ресничками. Быстрая потеря sustentacularных клеток напоминала ту, что наблюдали после обработки обонятельного эпителия сульфатом никеля в нейротоксичных концентрациях, при этом большинство обонятельных аксонов оставались нетронутыми и многие нейроны обонятельных рецепторов выжили [9]. После заражения SARS-CoV-2 реснички начинали восстанавливаться в течение 7-10 дней [9]. В связи с этим летучие пахучие вещества не смогут связываться с рецепторами до тех пор, пока реснички не будут структурно и функционально восстановлены.

Соответственно anosмия или гипосмия, вызванная коронавирусом, может быть следствием прямого или косвенного воздействия вируса на обонятельный эпителий, что вызывает вторичную метаболическую либо иную дисфункцию нейронов обонятельных рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Пандемия новой коронавирусной инфекции представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья. Одним из типичных симптомов данного заболевания является нарушение обоняния. Проведенный систематический анализ опубликованных материалов показал, что основным механизмом развития anosмии/гипосмии связан с повреждением обонятельного эпителия и нейрональных клеток.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализиро-

ванные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 25.09.2023 г.

Принята к публикации 7.10.2023 г.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baig A.M., 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): 995-8. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
2. Baj J., Karakuta-Juchnowicz H., Teresinski G., et al. COVID-19: specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: the current state of knowledge. *J Clin Med.* 2020; 9 (6): 1753. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061753>
3. Bilinska K., Butowt R. Anosmia in COVID-19: a bumpy road to establishing a cellular mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (15): 2152-5. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00406>
4. Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., 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): 1555-62. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00210>
5. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020; 6 (31): 5801. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
6. Brann J.H., Firestein S.J. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci.* 2014; 8: 182. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
7. Brechbuhl J., Lopes A.C., Wood D., et al. Age-dependent appearance of SARS-CoV-2 entry sites in mouse chemosensory systems reflects COVID-19 anosmia-

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of "Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery" remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 25.09.2023

Accepted for publication on 7.10.2023

- ageusia symptoms. *Commun Biol.* 2021; 4 (1): 880. Epub 2021 Jul 15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02410-9>
8. Briguglio M., Giorgino R., Dell'Osso B., et al. Consequences for the elderly after COVID-19 isolation: FEaR (Frail Elderly amid Restrictions). *Front Psychol.* 2020; 11: 56-9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.565052>
 9. Bryche B., St Albin A., 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. *Brain Behav Immun.* 2020; 89: 579-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>
 10. 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): 1200-3. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>
 11. Butowt R., von Bartheld C.S. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist.* 2021; 27 (6): 582-603. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>
 12. Cazzolla A.P., Lovero R., Lo Muzio L., et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (17): 2774-81. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00447>
 13. Das G., Mukherjee N., Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (9): 1206-9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00201>
 14. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S., et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021; 13 (596): eabf8396. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.2021.01126>
 15. Dell'Era V., Farri F., Garzaro G., Gatto M., Aluffi Valletti P., Garzaro M. Smell and taste disorders during COVID-19 outbreak: cross-sectional study on 355 patients. *Head Neck.* 2020; 42 (7): 1591-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.26288>
 16. Dos Santos M.F., Devalle S., Aran V., et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: a review. *Front Neuroanat.* 2020; 14: 37. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00037>
 17. Doty R.L., Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis [published correction appears in *Laryngoscope* 2001; 111 (9): 1673]. *Laryngoscope.* 2001; 111 (3): 409-23. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005537-200103000-00008>
 18. Eliezer M., Hamel A.L., Houdart E., et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology.* 2020; 95 (23): e3145-52. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010806>
 19. Eliezer M., Hautefort C. MRI evaluation of the olfactory clefts in patients with SARS-CoV-2 infection revealed an unexpected mechanism for olfactory function Loss. *Acad Radiol.* 2022; 27 (8): 1191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.05.013>
 20. Eliezer M., Hautefort C., Hamel A., et al. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146 (7): 674-5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
 21. Eshraghi A.A., Mirsaedi M., Davies C., Telischi F.F., Chaudhari N., Mittal R. Potential mechanisms for COVID-19 induced anosmia and dysgeusia. *Front Physiol.* 2020; 11: 1039. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01039>
 22. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020; 58 (3): 299-301. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
 23. Gupta K., Mohanty S.K., Mittal A., et al. The cellular basis of loss of smell in 2019-nCoV-infected individuals. *Brief Bioinform.* 2021; 22 (2): 873-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa168>
 24. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017; 54 (26): 1-30. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
 25. Islamoglu Y., Gemcioglu E., Ates I. Objective evaluation of the nasal mucosal secretion in COVID-19 patients with anosmia. *Ir J Med Sci.* 2021; 190: 889-91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02405-1>
 26. Jalessi M., Barati M., Rohani M., et al. Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020; 41 (9): 2331-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04590-4>
 27. Jia H., Rochefort N.L., Chen X., Konnerth A. Dendritic organization of sensory input to cortical neurons in vivo. *Nature.* 2010; 464 (7293): 1307-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08947>
 28. Kandemirli S.G., Altundag A., Yildirim D., Tekcan Sanli D.E., Saatci O. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol.* 2021; 28 (1): 28-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006>
 29. Kaye R., Chang C.W.D., Kazahaya K., Brereton J., Denneny J.C. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (1): 132-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599820922992>
 30. Kerslake R., Hall M., Randeve H.S., et al. Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. *Int J Mol Med.* 2020; 46 (3): 949-56. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4646>
 31. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., 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): 2251-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
 32. Lu Y., Li X., Geng D., et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100484. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>

33. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24: 168-75. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
34. Meng X., Pan Y. COVID-19 and anosmia: the story so far. *Ear Nose Throat J.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/01455613211048998>
35. Mi B., Chen L., Xiong Y., Xue H., Zhou W., Liu G. Characteristics and early prognosis of COVID-19 infection in fracture patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2020; 102 (9): 750-8. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00390>
36. Nakagawara K., Masaki K., Uwamino Y., et al. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 19-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.034>
37. Printza A., Constantinidis J. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (9): 2625-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06069-6>
38. Schwob J.E. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec.* 2002; 269 (1): 33-49. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
39. Sen A. Does serotonin deficiency lead to anosmia, ageusia, dysfunctional chemesthesis and increased severity of illness in COVID-19? *Med Hypotheses.* 2021; 153: 110627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110627>
40. Sia S.F., Yall M., Chin A.W.H., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020; 583: 834-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
41. Singh M., Bansal V., Feschotte C. A single-cell RNA Expression map of human coronavirus entry factors. *Cell Rep.* 2020; 32 (12): 108175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108175>
42. Spinato G., Fabbris C., Polesel J., et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020; 323 (20): 208990. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
43. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020; 130 (7): 1787. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
44. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA.* 2021; 325 (11): 1113]. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
45. Wang M., et al. Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. *MedRxiv.* 2020. URL: <http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022327v2>
46. Yildirim D., Kandemirli S.G., Tekcan Sanli D.E., Akinci O., Altundag A. A comparative olfactory MRI, DTI and fMRI study of COVID-19 related anosmia and post viral olfactory dysfunction. *Acad Radiol.* 2022; 29 (1): 31-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.10.019>
47. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1730-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14238>