

І.С. Шпонька, 
О.М. Усова, 

ВПЛИВ ЗОВНІШНІХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ОЛЬФАКТОРНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ 2019: ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: dr.olgausova@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 1. С. 4-9

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(1):4-9

Ключові слова: одоранти, нюх, ольфакторний епітелій, коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2

Key words: odorants, olfaction, olfactory epithelium, coronavirus disease 2019 (COVID-19), coronavirus infection, SARS-CoV-2

Реферат. Вплив зовнішніх факторів на розвиток ольфакторних розладів у хворих на коронавірусну хворобу 2019: імуноморфологічна оцінка. Шпонька І.С., Усова О.М. Ольфакторні розлади різної етіології є актуальною проблемою для значної частини дорослого населення світу, за результатами проведених досліджень їх поширеність становить близько 19%. Гіпосмія, аносмія або дисосмія вважаються початковим симптомом у більше ніж 25% хворих, але з часом уражають понад 75% від загальної кількості хворих. Основними факторами ризику розвитку ольфакторних порушень вважаються літній вік, чоловіча стать, травми голови, вплив токсичних речовин та інфекційні хвороби верхніх дихальних шляхів. Метою дослідження є з'ясування імуноморфологічних особливостей ольфакторного епітелію носової порожнини хворих на коронавірусну хворобу 2019 з урахуванням фонових патологічних змін структур цієї ділянки для кращого розуміння механізмів розвитку ольфакторної дисфункції при інфікуванні коронавірусом SARS-CoV-2 залежно від наявності обтяжливих чинників. Для дослідження використано аутопсійний матеріал, а саме фрагменти слизової оболонки верхніх відділів носової порожнини (ольфакторного епітелію), отримані у 20 померлих (8 жінок та 12 чоловіків) віком від 53 до 86 років з діагнозом «Коронавірусна хвороба 2019», підтвердженим лабораторно (полімеразна ланцюгова реакція), та ольфакторними розладами різного ступеня в анамнезі. Зразки слизової оболонки фарбували стандартно гематоксиліном та еозином та з використанням імуногістохімічного методу з антитілами до нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1), ольфакторного маркерного протеїну (OMP) й ангиотензин-перетворювального ензиму (АСЕ-2). Розподіл варіантів експресії рецепторів до ОМП, TuJ-1 та АСЕ-2 у зрізах з ознаками структурної перебудови та без ознак структурної перебудови при збільшенні 200x показав достовірну різницю ($p < 0,05$): кількість ОМП-позитивних клітин у зрізах ольфакторного епітелію першої групи в середньому становила 43,5 у полі зору (16,0-59,0), TuJ-1-позитивних клітин у цих зрізах – 44,5 у полі зору (17,0-61,0), АСЕ-2-позитивних клітин – 37 у полі зору (14,0-55,0), а у зрізах ольфакторного епітелію другої групи експресія рецепторів до ОМП була лише частково позитивною (18 (12,0-25,0) клітин), TuJ-1 – 17,5 (14,0-24,0) клітин, АСЕ-2 – 14 (9,0-18,0) клітин, тобто виникнення ольфакторних розладів за умов інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 може бути як *de novo*, так і на тлі попередніх змін структурних елементів ольфакторної ділянки слизової оболонки носової порожнини. У цьому разі вірогідна більша яскрава симптоматика, а також критичність та незворотність патологічних змін.

Abstract. The influence of external factors on the development of olfactory disorders in patients with the coronavirus disease 2019: an immunomorphological assessment. Shponka I.S., Usova O.M. Olfactory disorders of various etiology are an actual problem for a large part of the adult population of the world, according to the results of conducted research, their prevalence is about 19%. Hyposmia, anosmia, or dysosmia are considered the initial symptom in more than 25% of patients, but over time they affect more than 75% of the total number of patients. The main risk factors for the development of olfactory disorders are old age, male gender, head injuries, exposure to toxic substances and infectious diseases of the upper respiratory tract. The purpose of the study is to clarify the immunomorphological features of the olfactory epithelium of the nasal cavity of patients with the 2019 coronavirus disease, taking into account the background pathological changes in the structures of this area for a better understanding of the mechanisms of the development of olfactory dysfunction during infection with the SARS-CoV-2 coronavirus, depending on the presence of aggravating factors. Autopsy material was used for the study, namely fragments of the mucous membrane of the upper

parts of the nasal cavity (olfactory epithelium), obtained from 20 deceased (8 women and 12 men) aged 53 to 86 years with a diagnosis of "Coronavirus disease 2019", confirmed by laboratory (polymerase chain reaction) and olfactory disorders of various degrees in the anamnesis. Mucosal samples were stained with standard hematoxylin and eosin and using an immunohistochemical method with antibodies to neuron-specific beta-III tubulin (TuJ-1), olfactory marker protein (OMP) and angiotensin-converting enzyme (ACE-2). The distribution of expression variants of receptors to OMP, TuJ-1 and ACE-2 in sections with signs of structural rearrangement and without signs of structural rearrangement at a magnification of 200x showed a significant difference ($p < 0.05$): the number of OMP-positive cells in sections of the olfactory epithelium of the first group on average was 43.5 in the field of view (16.0-59.0), TuJ-1-positive cells in these sections – 44.5 in the field of view (17.0-61.0), ACE-2-positive cells – 37 in the field of view (14.0-55.0), and in the samples of the olfactory epithelium of the second group, the expression of receptors to OMP was only partially positive (18 (12.0-25.0) cells), TuJ-1 – 17.5 (14.0-24.0) cells, ACE-2 – 14 (9.0-18.0) cells. That is, the occurrence of olfactory disorders under the conditions of infection with the SARS-CoV-2 coronavirus can be both *de novo* and against the background of previous changes in the structural elements of the olfactory area of the mucous membrane of the nasal cavity. In this case, more vivid symptoms are likely, as well as criticality and irreversibility of pathological changes.

Ольфакторний аналізатор – один з основних елементів сенсорної системи людини, який дозволяє розрізнити запахи, а тому є важливим у світосприйнятті. На жаль, проблема виникнення ольфакторної дисфункції різної етіології є актуальною для значної частини дорослого населення світу, за результатами проведених досліджень її поширеність становить близько 19% [1, 2]. Сенсорні розлади цього типу пов'язані зі значним зниженням якості життя, погіршенням психічного та фізичного здоров'я, а інколи й підвищенням смертності. Основними факторами ризику розвитку ольфакторних порушень вважаються літній вік, чоловіча стать, травми голови, вплив токсичних речовин та інфекційні хвороби верхніх дихальних шляхів [3]. Коронавірусна хвороба 2019, спричинена вірусом SARS-CoV-2, досі залишається поширеною інфекційною хворобою з переважним ураженням органів респіраторної системи, мінливість патогномонічних симптомів якої є актуальною темою для дискусій. Розлади ольфакторного сприйняття у вигляді гіпосмії, аносмії або дизосмії було виявлено як загальну ознаку коронавірусної хвороби 2019, що є початковим симптомом у більше ніж 25% хворих, але з часом уражає понад 75% від загальної кількості хворих [4, 5, 6]. Зазвичай цей стан є тимчасовим, оскільки триває від 1 до 3 тижнів, проте в деяких пацієнтів відмічається стійкий розлад нюху. Крім того, дизосмія, яка є якісною зміною сприйняття одорантів у формі паросмії або фантосмії, все частіше визнається несприятливим відтермінованим наслідком цієї інфекційної хвороби. Паросмія означає спотворення відчуття запахів, тоді як фантосмія – це відчуття запахів, які насправді відсутні, тому ці порушення часто є причиною харчових розладів та навіть розвитку психічної патології [7, 8].

Науковий інтерес викликає як визначення морфологічних змін у якості основи виникнення ольфакторних розладів, так і з'ясування ролі

анамнестичних особливостей у ступені вираженості цих розладів. Для пошуку відповідей на поставлені питання варто звернутися як до літературних джерел з описом незмінених [10] гістологічних елементів різних рівнів ольфакторної системи, так і до сучасних наукових здобутків, що висвітлюють можливі варіанти розвитку патології цієї системи, порівняно з твердженнями минулих років [13, 15]. Цікаво, що структура ольфакторної системи є багатоступінчастою [9, 10, 11], що слугує підставою для існування одразу декількох гіпотез розвитку аносмії та дизосмії: дисфункція та пошкодження ольфакторних рецепторних клітин, зруйнування сустантакулярних клітин або ж патологічні зміни в клітинах ольфакторних цибулин й ольфакторної кори головного мозку [12, 13, 14, 15]. Ольфакторні клітини ольфакторної ділянки слизової оболонки носової порожнини є видозміненими біполярними нейронами, а їх розташування на поверхні тіла зумовлює вразливість до дії різноманітних подразнювальних факторів, на відміну від ділянок з більш глибоким розташуванням нервових клітин, коли назвні виходять лише аферентні волокна [16, 17, 18]. Тобто в разі впливу патогенних агентів різної природи тіла нейронів можуть бути прямо чи опосередковано зруйновані з подальшим виникненням порушень нюху [19].

Метою цієї наукової роботи є з'ясування імуноморфологічних особливостей ольфакторного епітелію носової порожнини хворих на коронавірусну хворобу 2019 з урахуванням фонових патологічних змін структур цієї ділянки для кращого розуміння механізмів розвитку ольфакторної дисфункції при інфікуванні коронавірусом SARS-CoV-2 залежно від наявності обтяжливих чинників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У цій науковій роботі проведено ретроспективний аналіз аутопсійного матеріалу, а саме слизової оболонки верхніх відділів носової порожнини (ольфакторного епітелію), отриманого у

20 померлих (8 жінок та 12 чоловіків) віком від 53 до 86 років з діагнозом «Коронавірусна хвороба 2019», підтвердженим лабораторно (якісне виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT) з детекцією таргетних генів N, E, RdRP за допомогою флуоресцентної мітки), та ольфакторними розладами різного ступеня в анамнезі.

Дослідження схвалено комісією з біоетики ДДМУ (витяг з протоколу засідання № 7 від 28 жовтня 2020 р.) та проведено згідно з письмовою згодою родичів померлих відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Для морфологічного дослідження зразки слизової оболонки фіксували у 10% нейтральному забуференому формаліні, зневоднювали та занурювали в парафін. Морфологічне дослідження проводилося на базі Міжкафедральної морфологічної лабораторії Дніпровського державного медичного університету. З отриманих парафінових блоків з тканиною було зроблено тонкі зрізи товщиною 4 мкм. Далі, після депарафінізації та регідратації, зрізи фарбували стандартно гематоксиліном та еозином та з використанням імуногістохімічного методу згідно з протоколами

ThermoScientific (США) з антитілами до нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) та протоколами RnDsystems з антитілами до ольфакторного маркерного протеїну (OMP) й ангіотензин-перетворювального ензиму (АСЕ-2) [12, 16, 17]. Цифрові фотографії були отримані за допомогою кольорової камери ZEISS AxioCam 512 під мікроскопом Axio Imager.A2 (збільшення $\times 100/200/400$).

Статистичний аналіз та графічна презентація результатів дослідження виконувалися з використанням пакету комп'ютерної програми Microsoft Excel 2016 (Office16ProPlusVL MAK edition №00339-21520-30133-AA867). Дані описової статистики наведені у форматі «середнє арифметичне \pm стандартне відхилення» ($M \pm SD$) або із зазначенням медіани та міжквартильного інтервалу ($Me (Q1-Q3)$) залежно від розподілу ознаки. Категоріальні змінні наведені як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання різниці між порівнюваними середніми значеннями двох незалежних сукупностей у разі дослідження малих вибірок використовувався непараметричний метод статистичного аналізу – U-критерій Манна-Вітні. Відмінності зі значенням $p < 0,05$ визначили як статистично значущі [20] (рис. 1).

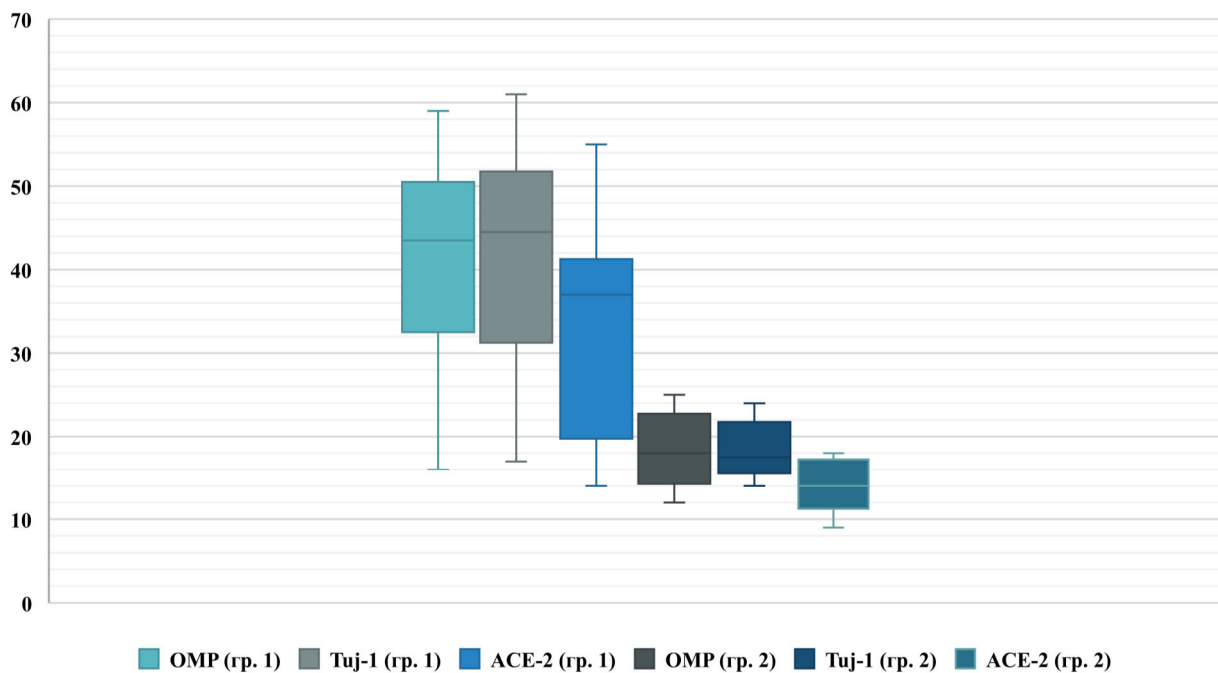


Рис. 1. Середня кількість OMP, TuJ-1-та ACE-2-позитивних клітин у полі зору при збільшенні 200x при дослідженні зрізів ольфакторної слизової оболонки носової порожнини інфікованих SARS-CoV-2 без ознак структурної перебудови ольфакторного епітелію (група 1) та з ознаками структурної перебудови ольфакторного епітелію (група 2)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік померлих з діагнозом «Коронавірусна хвороба 2019», підтвердженим лабораторно, та ольфакторними розладами в анамнезі становив $72,2 \pm 9,0$ років. У ході морфологічного дослідження патологічних змін ольфакторної ділянки слизової оболонки носової порожнини було виявлено як загальні риси, притаманні будь-якій гострій респіраторній вірусній інфекції, так і

специфічні особливості. До загальних рис можна віднести ознаки запальних змін слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, а саме: виражену інфільтрацію слизової оболонки та підслизового шару мононуклеарними клітинами, розширення та повнокрів'я кровоносних судин, потовщення підслизового шару за рахунок набряку та вогнищеву десквамацію епітелію (рис. 2 А).

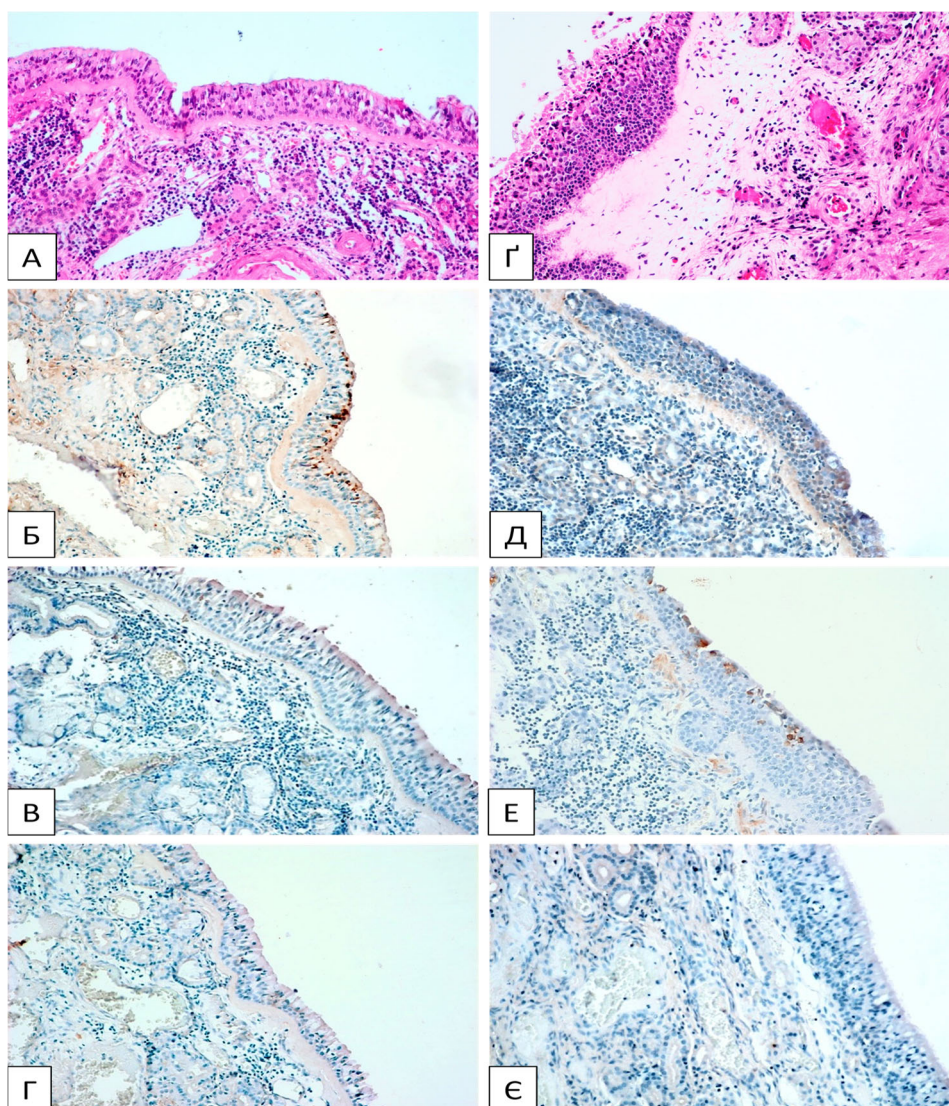


Рис. 2. А. Зразок ольфакторної слизової оболонки із загальними ознаками запальних змін, Г+Е, 200х. Б. Експресія рецепторів до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР) ольфакторними рецепторними клітинами ольфакторного епітелію без метаплазії, ОМР, 200х. В. Експресія рецепторів до нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) ольфакторними рецепторними клітинами ольфакторного епітелію без метаплазії, TuJ-1, 200х. Г. Експресія рецепторів до ангіотензин-перетворювального ензиму (АСЕ-2) сустантакулярними клітинами ольфакторного епітелію без метаплазії, АСЕ-2, 200х. Д. Зразок ольфакторної слизової оболонки із запальними змінами, явищами атрофії та метаплазії ольфакторного епітелію в багатощаровий плоский, зменшенням кількості залозистих структур, Г+Е, 200х. Е. Експресія рецепторів до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР) ольфакторними рецепторними клітинами ольфакторного епітелію з метаплазією та атрофією, ОМР, 200х. Ф. Експресія рецепторів до нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) ольфакторними рецепторними клітинами ольфакторного епітелію з метаплазією та атрофією, TuJ-1, 200х. З. Експресія рецепторів до ангіотензин-перетворювального ензиму (АСЕ-2) сустантакулярними клітинами ольфакторного епітелію з метаплазією та атрофією, АСЕ-2, 200х

Окрім того, зрізи ольфакторної слизової оболонки 6 померлих (середній вік – 78,5±3,9 року) демонстрували прояви попередньої структурної перебудови цієї ділянки: склеротичні, атрофічні зміни, подекуди – гіперплазію залозистого компонента та метаплазію ольфакторного епітелію в багат шаровий плоский (рис. 2 Г). Також при порівнянні зразків слизової оболонки без метапластичних та атрофічних змін епітелію зі зразками тієї ж тканини з метапластичними та атрофічними змінами відмічалися відмінності в експресії рецепторів до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР), нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) та ангіотензин-перетворювального ензиму (АСЕ-2). Так, кількість ОМР-позитивних клітин у зрізах ольфакторного епітелію без метапластичних та атрофічних змін у середньому становила 43,5 у полі зору при збільшенні 200x (16,0-59,0) (рис. 2 Б), кількість TuJ-1-позитивних клітин у цих зрізах у середньому дорівнювала 44,5 у полі зору при збільшенні 200x (17,0-61,0) (рис. 2 В), кількість АСЕ-2-позитивних клітин у середньому становила 37 у полі зору при збільшенні 200x (14,0-55,0) (рис. 2 Г). У зразках ольфакторного епітелію з метапластичними та атрофічними змінами кількість ОМР-позитивних клітин була значно меншою (тест Манна-Вітні, $p < 0,05$), тобто з частково позитивною експресією рецепторів до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР) (18 (12,0-25,0) (рис. 2 Д) клітин у полі зору при збільшенні 200x) та нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) (17,5 (14,0-24,0) клітин у полі зору при збільшенні 200x) (рис. 2 Е) на тлі більш слабкої, порівняно з попередньою групою (тест Манна-Вітні, $p < 0,05$), експресії рецепторів до ангіотензин-перетворювального ензиму (АСЕ-2) (14 (9,0-18,0) клітин у полі зору при збільшенні 200x) (рис. 2 Є), тобто серед груп метаплазованих клітин зберігалися поодинокі незмінені клітинні елементи з позитивною реакцією з антитілами до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР) та нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1), що свідчить про наявність у зрізах саме ольфакторної слизової оболонки носової порожнини, яка попередньо піддавалася впливу подразнювальних чинників різного генезу упродовж тривалого часу [10, 19]. Ці знахідки свідчать як про пряме, швидке та масивне зруйнування безпосередньо ольфакторних рецепторних клітин під впливом вірусу SARS-CoV-2 внаслідок їх поверхневого розташування з наступним порушенням передавання нюхового імпульсу до структур центральної нервової системи, так і про пошкодження сустантакулярних

клітин ольфакторного епітелію, яке може стати причиною як порушення секреції одорант-зв'язувальних протеїнів і відсутності зв'язування одорантів з ольфакторними рецепторними клітинами, так й опосередкованої загибелі ольфакторних рецепторних клітин, але вираженість ольфакторних розладів також прямо залежить від структурних особливостей та функціонального стану елементів цієї ділянки до моменту дії вірусу SARS-CoV-2, оскільки існують докази того, що тривалий вплив навіть відносно низьких рівнів хімічних речовин у зовнішньому середовищі може погіршити нюхову функцію й поставити під питання оборотність патологічних змін [1, 7, 19]. У цьому контексті слід розглядати значення нейропластичності, спрямованої на компенсацію ураження органів чуття [12, 18].

ВИСНОВКИ

1. Розподіл експресії рецепторів до ольфакторного маркерного протеїну показав достовірну різницю ($p < 0,05$) між зразками ольфакторного епітелію без ознак структурної перебудови та зразками ольфакторного епітелію з ознаками структурної перебудови – 43,5 клітини в полі зору при збільшенні 200x (16,0-59,0) та 18 клітин у полі зору при збільшенні 200x (12,0-25,0) відповідно.

2. Розподіл експресії рецепторів до нейроспецифічного бета-III тубуліну показав достовірну різницю ($p < 0,05$) між зразками ольфакторного епітелію без ознак структурної перебудови та зразками ольфакторного епітелію з ознаками структурної перебудови – 44,5 клітини в полі зору при збільшенні 200x (17,0-61,0) та 17,5 клітин у полі зору при збільшенні 200x (14,0-24,0) відповідно.

3. Розподіл експресії рецепторів до ангіотензин-перетворювального ензиму показав достовірну різницю ($p < 0,05$) між зразками ольфакторного епітелію без ознак структурної перебудови та зразками ольфакторного епітелію з ознаками структурної перебудови – 37 клітин у полі зору при збільшенні 200x (14,0-55,0) та 14 клітин у полі зору при збільшенні 200x (9,0-18,0) відповідно.

4. Виникнення дизосмії, гіпосмії чи аносмії за умов інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 може бути як *de novo*, тобто бути специфічним саме для цього інфекційного агента, так і на тлі попередніх змін структурних елементів ольфакторної ділянки слизової оболонки носової порожнини, тобто унаслідок дії обтяжливих чинників. У цьому разі вірогідна більш яскрава симптоматика, а також критичність та незворотність патологічних змін.

Внески авторів:

Шпонька І.С. – концептуалізація, методологія, адміністрування проекту, рецензування та редагування остаточного тексту;

Усова О.М. – відбір даних, аналіз та зіставлення клініко-морфологічних та гістологічних даних, проведення імуногістохімічних досліджень, статистична обробка даних, написання робочого варіанту тексту.

Фінансування. Роботу виконано в межах між-кафедральної ініціативної НДР «Клінічні, мор-

фологічні та молекулярно-генетичні підходи у діагностиці та лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) та її ускладнень, оцінка ризиків прогресування та вивчення особливостей пост-морбідної реабілітації хворих: мультисистемний аналіз» (№ 0120U105652) за рахунок власних коштів дослідників, а також за підтримки наукової діяльності здобувачів Дніпровським державним медичним університетом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, et al. Smoking and Olfactory Dysfunction: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2017;127:1753-61. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.26558>
2. Williams FMK, Freidin MB, Mangino M, et al. Self-reported symptoms of COVID-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV2 infection, are heritable. *Med Rxiv preprint*. 2020;23:316-21. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072124>
3. Palmquist E, Larsson M, Olofsson JK, et al. A Prospective Study on Risk Factors for Olfactory Dysfunction in Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75:603-10. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz265>
4. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163:3-11. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>
5. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1015-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0)
6. 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;10:821-31. doi: <https://doi.org/10.1002/alar.22592>
7. Mosaad AA, Noha A. Dysosmia in Recovered COVID-19 Patients. *J Craniofac Surg*. 2023;34:843-4. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000009008>
8. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, et al. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10:1103-4. doi: <https://doi.org/10.1002/alar.22593>
9. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld C, et al. 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 Chemical Neuroscience*. 2020;11:1555-62. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00210>
10. Chen CR, Kachramanoglou C, Li D, et al. Anatomy and Cellular Constituents of the Human Olfactory Mucosa: A Review. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014;75:293-300. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361837>
11. 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. *Nature Neuroscience*. 2021;24:168-75. doi: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
12. Butowt R, Von Bartheld C. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *The Neuroscientist*. 2021;27:582-603. doi: <https://doi.org/10.1177%2F1073858420956905>
13. Goncalves S, Goldstein BJ. Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2016;4:115-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s40136-016-0113-5>
14. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;278:2187-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06285-0>
15. Van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a short cut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015;235:277-87. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4461>
16. 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;12:8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
17. 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;181:1016-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
18. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuro-pathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol*. 2020;77:1018-27. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
19. Werner S, Nies E. Olfactory dysfunction revisited: a reappraisal of work-related olfactory dysfunction caused by chemicals. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2018;13:28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12995-018-0209-6>
20. Strahova OP, Androsov OI. [Statistical methods of processing the results of medical and biological research]. Lviv; 2021. 164 p. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2023;
затверджена до публікації 05.02.2024