

mal and growth restricted children // Clin. Auton. Res. 2012. V. 22(2). P. 91.

10. Comparison of heart rate variability between surgical and interventional closure of atrial septal defect in children / Bialkowski J., Karwot B., Szkutnik M. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2003 – № 92 – PP. 356–

358. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00648-9

11. The relationship between right ventricular deformation and heart rate variability in asymptomatic diabetic patients / M. Tadic, V. Vukomanovic, C. Cuspidi [et al.] // J. Diabetes Complicat. – 2017, №31. – P. 1152–1157. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.007

12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 1043-1065 DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И.А. Синякин, А.А. Панова, Т.А. Баталова

# ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ СИМПТОМ COVID-19: ОБЗОР, ОСНОВАННЫЙ НА СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.27

УДК 578.324:578.346:578.76:616-022.371

В статье рассмотрены данные, основанные на современной литературе об обонятельной дисфункции у пациентов с COVID-19. Многочисленные исследования показали, что частота встречаемости обонятельной дисфункции у пациентов с COVID-19 составляет от 33,9 до 68 %, причем у женщин намного выше. У пациентов с COVID-19 может наблюдаться внезапная обонятельная дисфункция без каких-либо других симптомов. Отоларингологи должны обращать внимание на симптом anosmia в амбулаторных условиях, чтобы как можно быстрее диагностировать COVID-19. Многие вопросы, которые так или иначе связаны с потерей обоняния при коронавирусной инфекции, остаются на сегодняшний день нерешенными.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, anosmia, обоняние, дисгевзия.

The article reviews data based on the current literature on olfactory dysfunction (OD) in patients with COVID-19. Numerous studies have shown that the incidence of olfactory dysfunction in patients with COVID-19 ranges from 33.9 to 68%, with much higher in women. Patients with COVID-19 may experience sudden olfactory dysfunction without any other symptoms. Otolaryngologists should pay attention to the symptom of anosmia on an outpatient basis in order to diagnose COVID-19 as soon as possible. Many questions that are in one way or another related to the loss of smell during coronavirus infection remain unresolved to date.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, anosmia, sense of smell, dysgeusia.

**Введение.** В декабре 2019 г. вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла в г. Ухань провинции Хубэй (Китай) и очень быстро распространилась по всему миру [13,22,39]. 12 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила название заболеванию, вызванному новым коронавирусом, COVID-19 [40]. Клинические исследования показали, что возбудитель SARS-CoV-2 может передаваться от человека к человеку [13]. Исследователи обнаружили высокую концентрацию РНК SARS-CoV-2 в воздухе в некоторых общественных зонах 2 больниц Уханя во время вспышки COVID-19 [23]. Они предположили, что возбудитель SARS-CoV-2 может иметь аэрозольный тип передачи [23]. За последний 2020 г. во всем мире резко возросло число случаев заболевания COVID-19. По состоянию на 27 января

2021 г. ВОЗ сообщает, что с начала пандемии в мире зарегистрировано 98,2 млн случаев заболевания и 2,1 млн смертельных исходов [39]. Пандемия COVID-19 оказала огромное давление на глобальные системы здравоохранения и экономическую стабильность всех стран мира.

У пациентов с COVID-19 основными клиническими проявлениями являются лихорадка, кашель, сопровождающиеся лимфоцитопенией и изменениями в легких при компьютерной томографии грудной клетки (пораженные участки легочной ткани в виде «матового стекла») [22]. Также у больных тяжелой формой инфекции могут развиваться неврологические расстройства, такие как острые цереброваскулярные заболевания, нарушение работы скелетных мышц, потеря сознания [26]. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдаются симптомы ОРВИ, такие как фаринголарингит, боль в горле, ринорея и изменения обоняния [24,25]. Обонятельная дисфункция (ОД), включая anosmia и гипосмию, очень часто проявляется среди всех симптомов у пациентов с COVID-19 [42]. Однако степень проявления ОД при COVID-19

остается на сегодняшний день неясной.

Чтобы выяснить взаимосвязь между развитием ОД при COVID-19, мы провели широкий поиск в литературных базах данных: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Wiley Online Library и Nature. Ключевая выборка слов включала понятия: anosmia, гипосмия, обонятельная дисфункция, COVID-19. Чтобы получить обновленную информацию об исследованиях, мы также изучили базы данных препринтов (Medrxiv, BioRxiv). В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, опубликованных по проблеме обонятельной дисфункции у пациентов во время пандемии COVID-19, а также изучены механизмы ее возникновения.

**Этиология возбудителя.** Существует 7 видов возбудителей коронавирусной инфекции, способных вызывать заболевания у человека: SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 [41]. Последовательность генома SARS-CoV-2 представлена одноцепочечной несегментированной РНК [4]. SARS-CoV-2 и SARS-CoV принадлежат к роду *Betacoronavirus* се-

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск: **СИНЯКИН Иван Алексеевич** – студент, sinyakin.ivan2016@yandex.ru, **ПАНОВА Алина Александровна** – студент, panovaalina10@mail.ru, **БАТАЛОВА Татьяна Анатольевна** – доцент, д.б.н., зав. кафедрой, batalova\_ta@mail.ru.

мейства коронавирусов и имеют 82% сходства в последовательности генов [45].

Вирус SARS-CoV-2 использует спайковый гликопротеин S1, который находится в оболочке вируса, для прикрепления к клеткам-мишеням хозяина и инфицирования их. Рецептором для коронавируса на поверхности клетки хозяина служит ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) [4]. ACE2 является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, и его экспрессия, локализация в нервной системе весьма обширна. Поэтому предполагается, что SARS-CoV-2 может вызывать неврологические расстройства как прямыми, так и косвенными путями [26]. Благодаря уникальной анатомической локализации обонятельной системы, включая обонятельную луковицу и обонятельный нерв, вирусы также способны проникать и инфицировать центральную нервную систему через крибриформную (решетчатую) пластинку [5,20].

Многочисленные доказательства подтвердили, что носовая полость есть жизненно важная область, являющаяся тропной к COVID-19. Используя модель коронавирусной инфекции на макаках, исследователи сравнили патогенез и первичную локализацию SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV [31]. Исследование показало, что эти возбудители имеют различные участки локализации патологического процесса: SARS-CoV-2 (нос и горло); SARS-CoV (легкие); MERS-CoV (альвеолоциты II типа). Вирусная нагрузка на слизистую оболочку носовой полости пациентов была выше по сравнению со слизистой глотки [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что носовая полость является входными воротами для первичной инфекции [47].

Ученые изучали экспрессию генов, ассоциированных с мишенью для SARS-CoV-2 - ACE2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза 2), с помощью иммуногистохимических методов. Для исследования использовали биопсийный материал из разных тканей организма человека: бронхиального дерева, роговицы, сетчатки, пищевода, подвздошной кишки, толстой кишки, сердца, скелетных мышц, селезенки, печени, плаценты, почек, семенников, поджелудочной железы, предстательной железы, головного мозга, кожи и тканей плода [35]. Бокаловидные и реснитчатые клетки (обеспечивающие мукоцилиарный клиренс), локализующиеся в слизистой оболочке носа, являются резервуаром

коронавирусной инфекции и возможными источниками для распространения COVID-19 в популяции [35]. Кроме того, возбудитель SARS-CoV-2 был выделен из слез пациента COVID-19 и может вызывать инфекцию, распространяясь через носослезный канал в носовую полость [8,11]. Таким образом, эти данные доказывают высоковирулентную и высокопатогенную природу COVID-19.

**Аносмия** определяется как полная утрата обонятельной функции, которая может быть вызвана различными причинами, причем инфекции верхних дыхательных путей являются самой частой причиной [15]. Среди разнообразных патогенов наиболее распространенными являются представители семейства коронавирусы [15,33]. Было доказано, что вид коронавируса 229E, распространенный вариант ОРВИ, способен вызывать гипосмию у людей [3]. Во время эпидемии коронавирусной инфекции в ноябре 2002 г. в Южном Китае сообщалось об аносмии у пациента 27 лет с диагностированным тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС) [16]. Однако частота аносмии, вызванной SARS-CoV-2, значительно выше, чем у SARS-CoV. Исследователи считают, что постинфекционная обонятельная дисфункция вызвана повреждением обонятельного эпителия или одноименного нерва [15].

Eliezer M. и др. в исследовании [9] приводят клинический случай при инфицировании SARS-CoV-2. У женщины возрастом 40 лет наблюдалась острая потеря обонятельной функции без носовой непроходимости. Пациентке была проведена КТ полости носа, которое показало двустороннюю воспалительную непроходимость обонятельных щелей, что было подтверждено на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Данное воспаление серьезно нарушало обонятельную функцию, препятствуя проникновению молекул одоранта в обонятельный эпителий носовой полости [9].

Аносмия является ярким признаком инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [14]. У пациентов с COVID-19 может наблюдаться внезапная обонятельная дисфункция без каких-либо других симптомов [14,27]. Перед началом появления аносмии может присутствовать другая симптоматика в виде сухого кашля [19]. В ретроспективном исследовании [19] 54 (47%) из 114 пациентов больных COVID-19 имели аносмию. Данные также показали, что у пациентов развивалась аносмия через 4,4 дня после начала инфекции,

вызванной SARS-CoV-2, с длительностью 8,96 дней, и выздоровлением 98% пациентов в течение 28 дней [19]. Обонятельная дисфункция у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 часто сопровождается также дисгевзией [17,19].

Было проведено несколько кросс-секционных исследований о распространенности ОД у пациентов с COVID-19 в таких странах, как Италия, Испания, Великобритания, Франция, Бельгия, Соединенные Штаты и Иран [6,12,28,34,44]. Данные опросы проводились бесконтактными методами, такими как онлайн-анкетирование и опрос по телефону [6,21,34]. Частота встречаемости аносмии у пациентов с COVID-19 широко варьировалась среди этих исследований от 33,9 до 68% [6,12,28,34,44]. Данные опроса показали, что люди с ОД имеют также и расстройство вкуса, что предполагает возможную вероятностную связь между ними [6,12,28,34,44]. Кроме того, большинство исследований показали, что частота нарушений обоняния у пациентов с COVID-19 выше у женщин, чем у мужчин [6,12,34]. Преобладание женского пола в экспериментах согласуется с выводами предыдущих исследований, где обонятельная дисфункция была также вызвана инфекцией верхних дыхательных путей [18].

На сегодняшний день было проведено два case-control исследования, посвященных взаимосвязи между ОД и COVID-19 [7,29]. Moein и др. [29] провели тест на идентификацию запахов Пенсильванского университета (UPSIT). В эксперименте участвовало 60 пациентов с диагностированной коронавирусной инфекцией и 60 испытуемых в качестве контрольной группы, соответствующей возрасту и полу группы пациентов [29]. Исследование показало, что у 59 (98%) из 60 пациентов с COVID-19 наблюдалась некоторая дисфункция обоняния, у 35 из 60 пациентов (58%) была ярко выраженная аносмия [29]. В другом исследовании, используя опросник, была проанализирована распространенность нарушений обоняния и/или вкуса у 19 пациентов с COVID-19 и аналогичным количеством пациентов с гриппом [7]. Было доказано, что уровень частоты встречаемости ОД у больных COVID-19 был статистически значимо выше, чем у больных гриппом на 39,2 и 12,5% соответственно [7]. Главным недочетом данного исследования является отсутствие одорантного теста. Результаты интерпретированы только по данным опросника, что может спо-

собствовать некой предвзятости со стороны медицинских сообществ.

Тест на идентификацию запахов является ключевым в диагностике обонятельной дисфункции. Однако в большинстве исследований пациентам не проводились подобные тесты. Проанализировав данные литературных источников, мы нашли лишь 3 таких исследования, в которых проводились одорантные тесты [29,30,36].

Ottaviano G. и др. в своем исследовании сообщали, что гипосмия была единственным, а в некоторых случаях и основным симптомом у 6 пациентов с COVID-19, подтвержденным 6 запахами обонятельного теста под названием "le nez du vin" (коллекция винных ароматов "Нос вина") [30].

Moein и др. [29] в своем эксперименте сначала провели case-control (случай-контроль) сопоставление 1:1, в котором использовали 40-одорантный тест идентификации запаха, чтобы получить более достоверные результаты между группами. Исследование показало, что 59 (98%) из 60 пациентов с COVID-19 демонстрировали разные варианты ОД. Только 21 (35%) из них были осведомлены об этом тестировании, что позволило выявить более точную частоту встречаемости ОД, по сравнению с предыдущим исследованием [29]. Важным является то, что эти данные являются твердым доказательством того, что ОД часто ассоциируется с COVID-19. В исследовании [36] была проведена дистанционная оценка 33 пациентов с диагнозом COVID-19, находящихся на карантине. В домашних условиях им было необходимо самостоятельно провести одорантный тест, используя раствор денатурированного этилового спирта с уменьшающейся концентрацией [36]. В итоге результаты были следующие: хемочувствительные дисфункции были зарегистрированы у 21 пациента (63,6%). В частности, 13 пациентов (39,4%) сообщили об обонятельных расстройствах. У 4 пациентов (12,1%) наблюдалось только снижение вкуса (дисгевзия), в то время как у остальных 4 пациентов (12,1%) наблюдалась изолированная гипосмия/аносмия.

Специалисты клиники Майо (США) использовали искусственный интеллект с передовой технологией глубоких нейронных сетей для выявления и анализа клинических особенностей возбудителя SARS-CoV-2 [37]. Исследование показало, что распространенность anosмии у COVID-19(+)-пациентов была в 28,6 раза выше, чем

у пациентов с аналогичными респираторными инфекциями, и ОД была одним из самых ранних симптомов COVID-19 [37]. Восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 в определенной степени зависит от генотипа хозяина; наследуемость при anosмии составила 47 % [38].

Согласно современным исследованиям, обонятельная дисфункция имеет высокую частоту встречаемости у пациентов с COVID-19 в европейских и американских странах, в то время как у пациентов в Китае она встречается редко [19,25].

Lovato A. и др. рассмотрели 5 статей о клинической картине COVID-19 пациентов из Китая, включающих 1556 случаев; ни в одном исследовании нет информации о проявлении ОД у пациентов [25]. Mao L. и др. в исследовании [26] ретроспективно проанализировали неврологические симптомы 214 пациентов в Ухане, Китай, и обнаружили, что у 5,1% (n = 11) пациентов наблюдалось нарушение обоняния [26]. Насколько нам известно, эта статья является единственным исследованием на сегодняшний день, описывающим ОД у пациентов с COVID-19 в Китае.

Несколько причин объясняют то, что частота возникновения ОД у пациентов в странах различна. Во-первых, SARS-CoV-2 способен мутировать, что вызывает его повышенную вирулентность и патогенность [43]. В исследовании [10] авторы провели филогенетический анализ генома SARS-CoV-2 и обнаружили 3 самых распространенных варианта с измененной аминокислотной последовательностью [10]. Генотипы А и С SARS-Cov-2 имеют значительное население европейцев и американцев, однако тип В является наиболее распространенным генотипом в Восточной Азии. Предполагается, что штаммы типа А и С обладают высокой патогенностью для обонятельного эпителия носовой полости человека, что и приводит к увеличению распространенности ОД в европейских и американских странах. Во-вторых, возможна видоспецифичная патогенетическая предрасположенность к SARS-Cov-2, и она также может циркулировать среди населения. Однако доказательства, подтверждающие это предположение, отсутствуют. В-третьих, из-за вспышки COVID-19, которая первоначально произошла в Китае, врачи были мало информированы об этой инфекции, выделяя только первичные опасные для жизни симптомы, но упуская из анамнеза обонятельные расстройства. Поскольку anosмия может быть

единственным клиническим проявлением COVID-19 у пациентов без каких-либо других значимых признаков, она выдвигает дифференциацию коронавирусной инфекции отоларингологом на первый план [14]. Отоларингологи всегда должны быть бдительны при работе с амбулаторными пациентами, чтобы вовремя диагностировать COVID-19. Чтобы избежать перекрестной инфекции, врач может рассмотреть возможность дистанционной оценки обоняния для пациента COVID-19 с ОД [36]. Также важным проблемным вопросом является то, что многие инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, например, риносинуситы, очень часто сопровождаются anosмией/гипосмией [1]. Это может способствовать затруднению в правильности постановки диагноза, особенно во время пандемии.

Помимо всего прочего, в период пандемии COVID-19 необходимо помнить о своевременном выявлении редких наследственных патологий. Так, в статье [2] авторы описывают клинический случай у пациентки болезни Рендю-Ослера (врожденная геморрагическая телеангиэктазия). У больной наблюдались интенсивные носовые кровотечения во время стресса. Благодаря своевременной диагностике, включающей обнаружение телеангиэктазий на коже и слизистых оболочках, семейный характер заболевания, отсутствие патологии системы гемостаза врачам удалось верно поставить диагноз и начать своевременную терапию.

Отоларингология - это отделение высокого риска для COVID-19, особенно для врачей старше 60 лет [32]. Главным условием является важность того, чтобы в первую очередь медицинский персонал соблюдал правила личной защиты [46]. За исключением экстренных неотложных состояний, телемедицина в отоларингологии является хорошим вариантом для снижения перекрестной инфекции COVID-19 [27].

**Нерешенные вопросы и споры научных сообществ.** Во многих современных исследованиях отсутствуют продольные результаты обонятельных дисфункций у пациентов с COVID-19 от начала заболевания до полного выздоровления. Поэтому вопрос о том, является ли ОД у пациентов с коронавирусной инфекцией временным или постоянным явлением, еще предстоит выяснить. Какова точная распространенность anosмии/гипосмии у пациентов с COVID-19 во всем мире? Можно ли использовать

показатели обонятельной дисфункции в качестве ценного показателя диагностики и прогноза течения инфекции?

Для раскрытия этих проблем в будущем потребуются более обширные исследования, как фундаментальные, так и клинические. Хорошей экспериментальной моделью для изучения корреляции патогенеза и обонятельной дисфункции при COVID-19 являются обезьяны *Macaca mulatta*. Высокое сходство с человеком заключается в абсолютно одинаковом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у обезьян. Обонятельный эпителий может быть биопсирован для ультраструктурного наблюдения, чтобы лучше изучить патологию ОД у пациентов с COVID-19 [18]. После сдерживания пандемии COVID-19 следует провести эпидемиологическое исследование, включающее пациентов из различных стран и рас.

**Выводы.** ОД является характерным признаком COVID-19 у пациентов, который может возникать самостоятельно или с другими симптомами, но его патогенез недостаточно изучен. Необходимы углубленные исследования для выяснения клинических особенностей и патогенеза возбудителя SARS-CoV-2 у пациентов с ОД. Отоларингологи и терапевты должны быть осведомлены об anosмии при COVID-19, чтобы избежать ошибочной постановки диагноза и тем самым не способствовать пандемии COVID-19.

## Литература

1. Блоцкий А.А. Хронические воспалительные заболевания гайморовых пазух в условиях Амурской области: Монография / А.А. Блоцкий, С.С. Целуйко. – Благовещенск, 2015. – С.25.
2. А.А. Blotsky, S.S.Tseluyko // Monograph: Chronic inflammatory diseases of the maxillary sinuses in the Amur region. – 2015. – 25p.
3. Войцеховский В.В. Случай болезни рендю-ослера с поражением полости носа и бронхов / В.В. Войцеховский, Н.Д. Гоборов, С.И. Ткачева, Е.А. Филатова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017;(63):91-97. [https://doi.org/10.12737/article\\_58e45dce7e75d0.73462907](https://doi.org/10.12737/article_58e45dce7e75d0.73462907)
4. Voytsekhovskiy V.V., Goborov N.D., Tkacheva S.I., Filatova E.A. A case of rendu-osler disease with damage to the nasal cavity and bronchi // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. – 2017;(63):91-97. DOI: [org/10.12737/article\\_58e45dce7e75d0.73462907](https://doi.org/10.12737/article_58e45dce7e75d0.73462907)
5. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda N. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11:995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
6. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. CNS Neurosci Ther. 2020;26:499–501. doi: 10.1111/cns.13372.
7. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalesi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, Ghalehbaghi B, Salimi A, Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. Med J Islam Repub Iran. 2020 (15 Jun);34:62. doi: 10.1101/2020.03.23.20041889.
8. Beltrán-Corbellini, A., Chico-García, J.L., Martínez-Poles, J., Rodríguez-Jorge, F., Natera-Villalba, E., Gómez-Corral, J., Gómez-López, A., Monreal, E., Parra-Díaz, P., Cortés-Cuevas, J.L., Galán, J.C., Fragola-Arnau, C., Porta-Etessam, J., Masjuan, J. and Alonso-Cánovas, A. (2020), Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. Eur J Neurol, 27: 1738-1741. <https://doi.org/10.1111/ene.14273>
9. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastrì E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Ann Intern Med. 2020 Aug 4;173(3):242-243. doi: 10.7326/M20-1176. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302380; PMCID: PMC7175424.
10. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul 1;146(7):674-675. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0832. PMID: 32267483
11. Forster P, Forster L, Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
12. Gengler I., Wang J.C., Speth M.M., Sedaghat A.R. Laryngoscope investigative otolaryngology. April 10, 2020. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review of the current evidence.
13. Giacomelli A, Pezzetti L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618; PMCID: PMC7184514.
14. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Heidari F., Karimi E., Firouzfar M., Khamushian P., Ansari R., Mohammadi Ardehali M. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. Rhinology. 2020;58:302–303. doi: 10.4193/Rhin20.140.
16. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinol Suppl. 2017;54:1–30.
17. Hwang C.S. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. Acta Neurol Taiwan. 2006;15:26–28.
18. Jan C Luers, Alexander C Rokohl, Niklas Loreck, Philomena A Wawer Matos, Max Augustin, Felix Dewald, Florian Klein, Clara Lehmann, Ludwig M Heindl, Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 16, 15 Oct.2020, P. 2262–2264, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa525>
19. Jafek B.W., Murrow B., Michaels R., Restrepo D., Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. Chem Senses. 2002;27:623–628. doi: 10.1093/chemse/27.7.623.
20. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V. Features of anosmia in COVID-19. Med Mal Infect. 2020 doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. Volume 50, Issue 5, Aug.2020; P. 436-439
21. Koyuncu O.O., Hogue I.B., Enquist L.W. Virus infections in the nervous system. Cell Host Microbe. 2013;13:379–393. doi: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
22. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Bleic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
23. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;382:1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
24. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, Sun L, Duan Y, Cai J, Westerdahl D, Liu X, Xu K, Ho KF, Kan H, Fu Q, Lan H. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature. 2020 Jun;582(7813):557-560. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32340022.
25. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Am J Otolaryngol. 2020 May-Jun;41(3):102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32278470; PMCID: PMC7128936.
26. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. Ear Nose Throat J. 2020 Nov;99(9):569-576. doi: 10.1177/0145561320920762. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32283980.
27. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
28. Meng X, Dai Z, Hang C, Wang Y. Smartphone-enabled wireless otoscope-assisted online telemedicine during the COVID-19 outbreak. Am J Otolaryngol. 2020 May-Jun;41(3):102476. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102476. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32305252; PMCID: PMC7128762.
29. Menni C., Valdes A.M., Freidin, M.B. et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med 26, 1037–1040 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
30. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Aug;10(8):944-950.

doi: 10.1002/alr.22587. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32301284; PMCID: PMC7262123.

30. Ottaviano G, Carecchio M, Scarpa B, Marchese-Ragona R. Olfactory and rhinological evaluations in SARS-CoV-2 patients complaining of olfactory loss. *Rhinology*. 2020 Aug 1;58(4):400-401. doi: 10.4193/Rhin20.136. PMID: 32338254.

31. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368:1012–1015. doi: 10.1126/science.abb7314.

32. Ruthberg JS, Qureshy HA, Jella TK, Kocharyan A, D'Anza B, Maronian N, Otteson TD. Geospatial analysis of COVID-19 and otolaryngologists above age 60. *Am J Otolaryngol*. 2020 Jul-Aug;41(4):102514. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102514. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32386898; PMCID: PMC7192070.

33. 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 Jul;10(7):814-820. doi: 10.1002/alr.22578. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32271490; PMCID: PMC7262311.

34. Spinato G., Fabbris C., Polese J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama*. 2020;323:2089–2090. doi: 10.1001/jama.2020.6771.

35. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.

36. Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana

G, Salzano FA, De Riu G. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. *Head Neck*. 2020 Jul;42(7):1570-1576. doi: 10.1002/hed.26228. Epub 2020 May 9. PMID: 32357379; PMCID: PMC7267597.

37. Wagner T, Shweta F, Murugadoss K, Awasthi S, Venkatakrishnan AJ, Bade S, Puranik A, Kang M, Pickering BW, O'Horo JC, Bauer PR, Reasonable RR, Vergidis P, Temesgen Z, Rizza S, Mahmood M, Wilson WR, Challenger D, Anand P, Liebers M, Doctor Z, Silvert E, Solomon H, Anand A, Barve R, Gores G, Williams AW, Morice WG 2nd, Halamka J, Badley A, Soundararajan V. Augmented curation of clinical notes from a massive EHR system reveals symptoms of impending COVID-19 diagnosis. *Elife*. 2020 Jul 7;9:e58227. doi: 10.7554/eLife.58227. PMID: 32633720; PMCID: PMC7410498.

38. Williams F.M., Freydin M., Mangino M., Couvreur S., Visconti A., Bowyer R.C. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.22.20072124. [2020.2004.2022.20072124, April 27]

39. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-104. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-january-2021>

40. World Health Organization WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

41. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and

other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689.

42. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrand BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19// *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):821-831. doi: 10.1002/alr.22592. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32329222; PMCID: PMC7264572.

43. Yao H., Lu X., Chen Q., Xu K., Chen Y., Cheng L. Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.14.20060160. [2020.2004.2014.20060160, April 27]

44. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):806-813. doi: 10.1002/alr.22579. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32279441; PMCID: PMC7262089.

45. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:335–337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.

46. Zhao C, Viana A Jr, Wang Y, Wei HQ, Yan AH, Capasso R. Otolaryngology during COVID-19: Preventive care and precautionary measures. *Am J Otolaryngol*. 2020 Jul-Aug;41(4):102508. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102508. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32345446; PMCID: PMC7195080.

47. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.

Е.Г. Чухнина, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

## РОЛЬ АББЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *НОХА* В ГЕНЕЗЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.28

УДК 618.148

В обзоре представлены современные данные о влиянии экспрессии в эндометрии генов гомеобокса *НОХА10* и *НОХА11* на процессы имплантации у здоровых фертильных женщин и при распространенных гинекологических заболеваниях. Описаны особенности экспрессии генов, потенциально неблагоприятные для имплантации и приводящие к бесплодию. Показана вариабельность экспрессии маркеров рецептивности до и после миомэктомии, сальпингэктомии, удаления эндометрием яйчников.

**Ключевые слова:** гены *НОХА10* и *НОХА11*, экспрессия, имплантация, эндометрий.

The review presents current data on the effect of endometrial expression of the homeobox genes *НОХА10* and *НОХА11* on implantation processes in healthy fertile women and in common gynecological diseases. The features of gene expression, potentially unfavorable for implantation and leading to infertility are described. The variability of receptivity markers expression before and after myomectomy, salpingectomy and the removal of ovarian endometriomas was shown.

**Keywords:** *НОХА10* and *НОХА11* genes, expression, endometrium, implantation

**ЧУХНИНА Елена Галиевна** – аспирант ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, [chuhninaeg@yandex.ru](mailto:chuhninaeg@yandex.ru);

**ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья, Москва;

**ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, Медицинский ин-т «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова».

Гомеобокс-гены «*Нох/НОХ*» (греч. *homios* – подобный) млекопитающих являются гомологами генных комплексов плодовой мухи *Drosophila melanogaster Antennapedia* и *Vithorax*. Эти селекторные гены экспрессируются в процессе органогенеза и регулируют анатомическую и функциональную идентичность структур сегментов тела эмбриона посредством кодирования транскрипционных факторов, управ-

ляющих множеством «нижестоящих» генов, полностью неизвестных) [48]. Название «*Нох*» используется для гомеозисных генов позвоночных животных, «*НОХ*» – человека. Комплектация 39 *Нох/НОХ* генов у человека и мышей осуществляется в четырех кластерах (*НОХА*, *НОХВ*, *НОХС* и *НОХД*), каждый из которых содержит по 9-13 генов 7, 17, 12 и 2 хромосом соответственно. Гомеобокс *Нох/НОХ* генов пред-