

*Е.С. Грибок, А.В. Борисевич*

**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И МЕХАНИЗМЫ  
ИХ РАЗВИТИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Э.Н. Кучук,*

*канд. мед. наук, доц. Д.А. Александров\**

*Кафедра патологической физиологии*

*\*Кафедра нормальной физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*E.S. Gribok, A.V. Borisevich*

**PATHOLOGICAL TYPES OF OLFACTORY DISORDERS  
AND MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT IN SARS-CoV-2**

*Tutors: PhD, associate professor E.N. Kuchuk,*

*PhD, associate professor D.A. Alexandrov\**

*Department of Pathological Physiology*

*\*Department of Normal Physiology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Охарактеризованы виды нарушения обоняния и механизмы их развития на фоне поражения организма инфекцией SARS-CoV-2. В работе представлены результаты исследования обонятельной дисфункции в белорусской популяции молодых людей от 17 до 24 лет.

**Ключевые слова:** обонятельный анализатор, восприятие запахов, нарушение обоняния, SARS-CoV-2.

**Resume.** The types of olfactory disorders and the mechanisms of their development against the background of infection with SARS-CoV-2 infection are characterized. The paper presents the results of a study of olfactory dysfunction in the Belarusian population of young people from 17 to 24 years old.

**Keywords:** olfactory analyzer, smell perception, olfactory disorder, SARS-CoV-2.

**Актуальность.** Обонятельный анализатор в жизни человека играет важную роль, позволяя контролировать качество вдыхаемого воздуха, принимаемой пищи и ориентироваться в окружающей среде. Механизмы функционирования обонятельной системы в норме и при различных патологических состояниях продолжают исследоваться в настоящее время. При восприятии запаха молекулы одорантов растворяются в слизи носовых ходов, связываются с одорантными 7-TMS-рецепторами, количество которых составляет свыше 100 млн, вызывая генерацию нервного импульса.

Нервный импульс передаётся на обонятельные сенсорные нейроны (первый нейрон), по аксонам которых достигает клеток обонятельной луковицы (второй нейрон) и формирует клубочки, где начинается первичная обработка обонятельных сигналов. Аксоны клеток обонятельной луковицы формируют обонятельный тракт и передают сигнал к третьему нейрону, который может находиться в первичной обонятельной коре, гиппокампе либо миндалине. Далее волокна направляются в таламус, где происходит интеграция с сигналами от вкусовой системы. После чего информация передаётся в высший интегративный центр обонятельной системы – вторичную обонятельную кору (островковая и орбитофронтальная кора) [4, 6].

Каждая клетка содержит рецепторы только одного определенного вида. Белок-рецептор образует "карман" для связывания молекулы одоранта. Когда молекула

попадает в "карман", форма белка-рецептора изменяется, и запускается процесс передачи сигнала. Каждый рецептор может связываться с молекулами нескольких различных одорантов, трехмерная структура которых в той или иной степени соответствует форме "кармана", но сигналы от разных веществ отличаются по интенсивности. При этом молекулы одного и того же одоранта могут активировать несколько разных рецепторов одновременно.

Таким образом, восприятие обоняния – сложный процесс, зависящий от согласованной работы периферических рецепторов, различных нейронов обонятельного нерва, первичной и вторичной обонятельной коры, интегративных центров, областей, отвечающих за формирование эмоций и памяти. Нарушение может возникать на любом из этих уровней [4,6].

В настоящее время коронавирусная инфекция является одним из самых распространённых вирусных заболеваний, одним из наиболее часто регистрируемых проявлений которого является временная потеря обоняния или anosmia, при этом распространённость в литературе широко колеблется от 5 до 98,3%. В то же время нарушение обоняния нередко сопровождается другими неврологическими симптомами, что может указывать на вовлечение различных структур, обеспечивающих восприятие запахов и формирования чувства обоняния [3].

Полагают, что важнейшими входными воротами инфекции являются рецепторы к ACE 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2-ого типа) и TMPRSS2 (мембраносвязанная сериновая протеаза), которые экспрессируются клетками обонятельного эпителия. Существует мнение, что ни один из указанных генов не экспрессируется обонятельными сенсорными нейронами. Считается, что наиболее уязвимыми клетками обонятельного эпителия являются поддерживающие и базальные клетки [3]. В то же время не исключены другие механизмы взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с нейронами обонятельного эпителия [2,7].

Различают два типа нарушения обоняния: кондуктивный и нейросенсорный.

При развитии нарушения обоняния по нейросенсорному типу можно выделить следующие механизмы его реализации:

1. Прямое повреждение коронавирусом обонятельных рецепторных клеток. Несмотря на отсутствие ACE2 и TMPRSS2 рецепторов, на поверхности обонятельных рецепторных клеток обнаружена высокая экспрессия рецепторов CD-147. Связывание спайкового белка вирусов из семейства Coronaviridae с CD-147 обеспечивает непосредственное поражение рецепторов обонятельного нейроэпителия, что приводит к стойкой anosмии [1].

2. Молекулярно-клеточный механизм проникновения вирусов из семейства Coronaviridae в центральную нервную систему. Вирус может проникать в ЦНС через решётчатую пластинку и обонятельные луковицы, не поражая сенсорные нейроны [1].

3. Повреждение нейронов обонятельных базальных клеток может вызвать стойкую и необратимую утрату обоняния, задерживая способность обонятельного эпителия к регенерации [7].

4. Возможно изолированное поражение черепных нервов путем проникновения SARS-CoV2 через гематоэнцефалический барьер, поврежденный в результате цитокинового шторма [2].

5. Не исключается и поражение центральной нервной системы. Экспериментальные исследования Р. В. McCray Jr. и соавт с использованием трансгенных мышей также показали, что вирусы из семейства Coronaviridae при интраназальном введении могут проникать в мозг через обонятельные нервы, а затем быстро распространяться в некоторые специфические области мозга, включая таламус и ствол мозга, тем самым вызывая обонятельные галлюцинации и искажение восприятия запахов [1].

**Цель:** охарактеризовать физиологические механизмы, лежащие в основе восприятия запахов, а также описать наиболее распространенные нарушения обоняния у молодых людей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

**Задачи:**

1. Описать наиболее изученные механизмы нарушения рецепции запахов при различных патологических состояниях.

2. Охарактеризовать особенности изменения физиологических функций, связанных с восприятием запахов, у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

3. Оценить распространенность нарушения обоняния и установить особенности его протекания у студентов медицинского университета с верифицированным диагнозом инфекции SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** В ходе выполнения исследования был проведён анализ современных научных литературных данных, содержащих информацию о механизмах развития anosмии и их физиологической реализации на фоне поражения организма инфекцией SARS-CoV-2.

Среди студентов белорусских ВУЗов в возрасте от 17 до 24 лет был проведён опрос, в котором приняло участие 208 человек (159 девушек и 49 юношей), перенёсших инфекцию SARS-CoV-2, сопровождающуюся нарушением обоняния. Статистическая обработка данных осуществлялась методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам анализа полученных данных было установлено следующее.

У 57,7% участников исследования диагноз SARS-CoV-2 был верифицирован лабораторным тестированием, у 42,3% установлен клинически врачом государственной организации здравоохранения.

Нарушение обонятельной функции проявлялось в следующих формах:

- anosмия (56,7%);
- гипосмия (22%);
- паросмия (15,9%);
- обонятельные галлюцинации (5,4%).

Среди участников опроса, прошедших полный курс вакцинации (рисунок 1), только 11,5% перенесли заболевание в средней степени тяжести, у остальных 88,5% наблюдалась лёгкая форма течения заболевания.

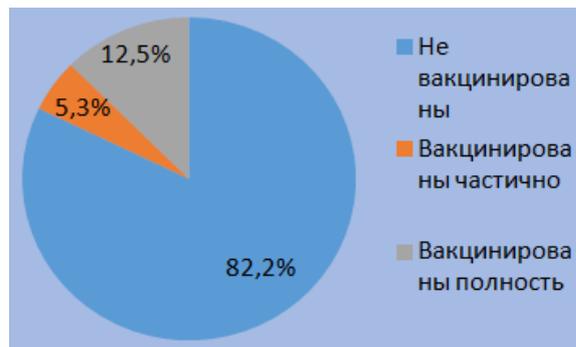


Рис. 1 – Прививочный статус на момент заболевания SARS-CoV-2

Первые признаки нарушения обонятельной функции у 35,3% респондентов проявились в разгар заболевания, у 33,5% – на продромальном этапе, по 15,6% во время инкубационного периода и периода реконвалесценции.

Помимо этого респонденты отмечали следующие сопутствующие нарушения физиологических функций:

- нарушение восприятия вкуса (30,1%);
- периодические головные и мышечные боли (44,8%);
- нарушения памяти, снижение скорости мышления и концентрации (56,8%);
- бессонница (23,5%).

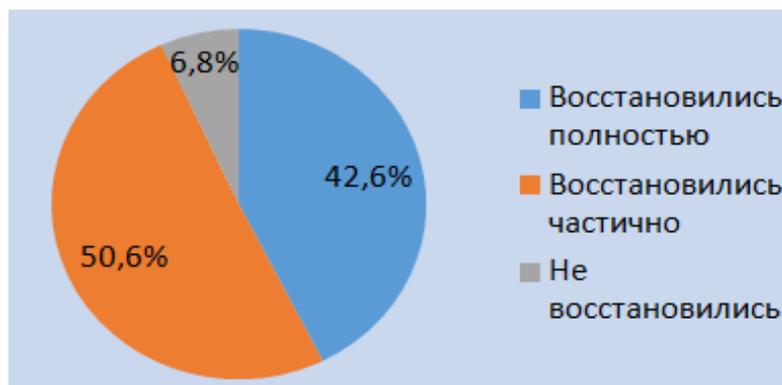
Также у 3,5% участников было отмечено появление одышки и алоpecia.

Среди респондентов, отметивших развитие паросмии и обонятельных галлюцинаций, у 57% наблюдалась сопутствующая дисгевзия, в 54% случаев отмечалось снижение скорости мышления и уровня концентрации внимания (у 20% респондентов данные симптомы сочетались). Т.о., можно предполагать вовлечение в патологический процесс, связанный с вирусом SARS-CoV-2, структур центральной нервной системы, ответственных за формирование сенсорных и высших психических функций. При изолированной anosмии скорее можно предполагать поражение периферического отдела нервной системы, поскольку участники опроса не сообщили о иных сопутствующих неврологических проявлениях.

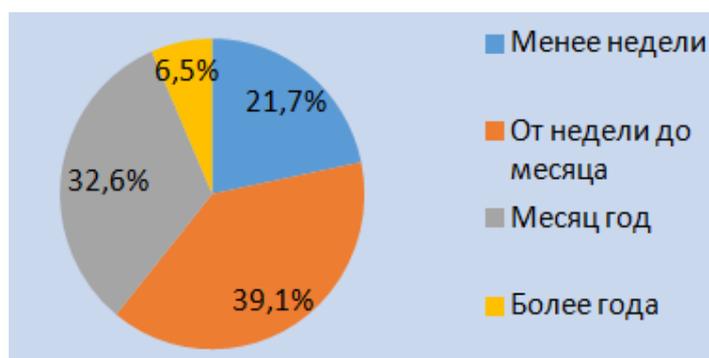
При ощущении необычных запахов (паросмиях и/или обонятельных галлюцинациях) большинство респондентов (56,3%) отмечали их преимущественно неприятный характер. Наиболее часто встречалось искажение восприятия запаха мясных, молочных продуктов, яиц, лука, чеснока, цитрусовых и кофе.

У респондентов, у которых была полностью восстановлена обонятельная функция, процесс реабилитации варьировал от нескольких дней до года.

Среди участников, у которых на момент проведения исследования полностью восстановились все нарушенные физиологические функции, включая обоняние (рис. 2, 3), было отмечено, что у 61,4% респондентов в первую очередь произошло восстановление обоняния, раньше, чем иных нарушенных функций. Однако, следует отметить, что значимых различий по срокам восстановления обоняния и иных нарушенных физиологических функций выявлено не было (Хи-квадрат = 0.25149,  $p > 0,05$ ).



**Рис. 2** – Восстановление нарушений иных функций (помимо обонятельной) на момент проведения исследования



**Рис. 3** – Временной промежуток, который занял процесс восстановления обоняния

### Выводы:

1. Потеря обоняния или anosmia являются одним из наиболее частых проявлений новой коронавирусной инфекции с возможным вовлечением в патологический процесс различных сенсорных структур.

2. Преобладающим видом обонятельной дисфункции в изученной группе респондентов является anosmia.

3. У большинства респондентов нарушение обоняния развивалось преимущественно в продромальный период и разгар заболевания.

4. Нарушение обоняния имеет вариативные проявления и зачастую сопровождается нарушением иных сенсорных и высших психических функций, что может указывать на вовлечение в механизмы нарушения обонятельной функции не только периферических, но и центральных отделов обонятельной сенсорной системы, а также иных отделов центральной нервной системы, вовлеченных в реализацию сенсорных и высших психических функций.

### Литература

1. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus [Text]\* / Paul B McCray Jr, Lecia Pewe, Christine Wohlford-Lenane, Melissa Hickey etc. // Journal of virology. – 2007. – Jan. № 81(2).
2. Pasteur Institute COVID-19: Discovery of the mechanisms of short- and long-term anosmia [Text]\* / Pasteur Institute // Journal Science Translational Medicine. – 2021. – May 12.
3. Поражение нервной системы при COVID-19 [Текст]\* / В.В. Белопасов, Я. Яшу, Е.М. Самойлова, В.П. Баклашев // Клиническая практика. – 2020. – №2.
4. Смирнов, В. М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность 2-е изд. / В. М. Смирнов - Москва: Academia, 2004 304 с.

5. Полторак О. М. Химические и биохимические механизмы обоняния и усиления первичных запаховых сигналов [Электронный ресурс]. / О. М. Полторак – Электрон. дан. – М.: ФГАУ ГНИИ ИТТ, 1996. – Режим доступа: <http://window.edu.ru/resource/354/20354> (дата обращения: 02.04.2022).
6. Кубарко, А. И. Нормальная физиология : учеб. В 2 ч. Ч. 2 / А. И. Кубарко - Минск: Выш. Шк., 2014 - 466–472 с.
7. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments [Text]\* / R. Najafloo, J. Majidi, Al. Asghari, M. Aleemardani etc. // ACS Chem. Neurosci. – 2021. – №3795.